

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación del tratamiento y de los modelos de clasificación del cáncer
de células renales avanzado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro José Sastre Heres

Directores

**Irene Iglesias Peinado
Jaime Peña Díaz
Benito García Díaz**

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA**



**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO
Y DE LOS MODELOS DE
CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE
CÉLULAS RENALES AVANZADO**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:
Alejandro José Sastre Heres

Realizada bajo la dirección de:
Irene Iglesias Peinado
Jaime Peña Díaz
Benito García Díaz

Madrid 2017



Dra. Dña Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Dr. D. Jaime Peña Díaz, Profesor Asociado de la Cátedra de Atención Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Dr. D. Benito García Díaz, Profesor Asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: **“Evaluación del tratamiento y de los modelos de clasificación del cáncer de células renales avanzado”** realizado por el licenciado D. Alejandro José Sastre Heres bajo nuestra dirección, reúne todas las características necesarias para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid a 27 de febrero de 2017.

Dra. Dña Irene Iglesias Peinado

Dr. D. Jaime Peña Díaz

Dr. D. Benito García Díaz

¡¡SOÑAD!! Los sueños dan forma al mundo. Todas las noches los sueños crean el mundo....No sé cuántos de nosotros harán falta pero debemos soñarlo. Y si lo soñamos los suficientes ocurrirá.

Neil Gaiman.

AGRADECIMIENTOS

Y hasta aquí llegó el camino. No siempre estuvo despejado, no siempre tuve claro que dirección era la correcta ni cuán lejos estaba de llegar al destino. Por suerte durante todo el trayecto nunca estuve sólo. He tenido la suerte de contar con muchas personas que han contribuido de una forma u otra en que pueda estar escribiendo estas últimas palabras de la tesis. Unos contribuyeron desde el principio, los hay que me ayudaron a reencontrar el camino de vuelta cuando me desviaba, otros me ofrecieron una palabra de aliento en el momento que más lo necesitaba....y hay quienes siempre han estado ahí.

Como suele ocurrir en estas ocasiones, están todos los que son, pero no son todos los que fueron.

A Jaime Peña, por su tesón y optimismo. Siempre estuvo disponible cuando lo necesité incluso antes de que necesitara pedírselo y me alentó a continuar cuando a veces las fuerzas flaqueaban.

A la Dra. Irene Iglesias por su paciencia para resolver mis mil y una consultas.

A Miguel Alaguero, el me guió en los primeros pasos a dar y por su humildad, profesionalidad y generosidad siempre fue una suerte poder contar con él.

A todos mis compañeros del S. de Farmacia del HUCA: celadores, auxiliares, enfermeras, farmacéuticos...durante 4 años he podido aprender algo de cada uno de ellos y han hecho de mí el profesional (y la persona) que soy. En especial a los resis, no sólo por todo lo que aprendí con y de ellos, sino por todos los momentos vividos juntos, las comidas que se alargaban hasta la noche, las risas y el apoyo en momentos complicados.....a mis R- mayores, en especial a Patri y Manolo que fueron los primeros en abrirme las puertas e hicieron que me pudiera sentir como en casa, a mi co-R Dani con quien tuve la suerte de poder compartir este recorrido de 4 años y las R-pequeñas (Leti, Cris, Cristina y Ana) que siempre me aportaron mucho más de lo que yo les puede ofrecer.

A Pablo por su ayuda con la locura que puede llegar a ser la estadística.

Ana Moreno y Sabina por su inestimable paciencia y ayuda.

A mis dos familias, que son una, y que más cerca o más lejos en la distancia siempre han estado a un instante...a un instante de apoyarme, de animarme en los días malos, de enseñarme a ser mejor persona, a querer superarme y de ayudarme siempre que lo he necesitado.

A Ruth, capaz de mejorar el peor de los días con sólo una sonrisa, palabra, mirada o simplemente su presencia. No hay agradecimiento suficiente para la persona que sé que siempre estará ahí queriéndome, apoyándome y compartiendo los buenos y malos momentos.

A Piti, que con una sonrisa ilumina mi mundo.

....y a Guillem que siempre está presente.

I-INDICES

I.I INDICE INICIAL

I- INDICES	I
II- ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	IX
III- RESUMEN	XI
IV- ABSTRACT	XIX

I.II INDICE GENERAL

1- Introducción	1
1.1- Epidemiología.....	3
1.2- Fisiopatología.....	5
1.3- Etiología.....	7
1.4- Clínica.....	9
1.5- Diagnóstico.....	11
1.6- Clasificación.....	13
1.7- Factores pronóstico.....	15
1.8- Tratamiento.....	23
1.8.1- Tratamiento del CCR localizado.....	23
1.8.2- Tratamiento del CCR avanzado.....	24
1.8.2.1- Tratamiento quirúrgico.....	24
1.8.2.2- Tratamiento sistémico.....	25
1.8.2.2.1- Quimioterapia y tratamiento hormonal.....	26
1.8.2.2.2- Inmunoterapia (citoquinas).....	26
1.8.2.2.3- Terapia Dirigida.....	27
2- Justificación del estudio	37

3- Objetivos.....	41
4- Material y métodos.....	45
5- Resultados.....	57
5.1- Pacientes.....	59
5.2- Resultados.....	61
6- Discusión.....	85
7- Conclusiones.....	103
8- Anexos.....	107
9- Bibliografía.....	117

I.III INDICE DE TABLAS

Tabla I- Capacidad predictiva y pronóstica de los diferentes modelos de clasificación.....	XV
Table II- Prognosis and predictive capacity of the different classification models.....	XXIII
Tabla 1- Estadiaje del CCR.....	109
Tabla 2- Estadío anatómico/ grupo pronóstico.....	110
Tabla 3- Ensayos en fase III en CCR.....	110
Tabla 4- Resumen de los diferentes modelos de clasificación en función a de los factores de mal pronóstico.....	111
Tabla 5- Características de la población según 1ª línea.....	59
Tabla 6- Distribución por género según la 1ª línea.....	62
Tabla 7- Distribución de tratamientos en 2ª línea.....	62
Tabla 8- N° de eventos (progresión) según la 1ª línea.....	63
Tabla 9- N° de eventos (exitus o paliativo) según la 1ª línea.....	63
Tabla 10- Eficacia según 1ª línea.....	63
Tabla 11- N° de eventos (progresión) según 2ª línea.....	64
Tabla 12- N° de eventos (exitus o paliativos) según 2ª línea.....	65
Tabla 13- Eficacia según 2ª línea.	65
Tabla 14- Coste-efectividad de los tratamientos en 1ª línea.....	67
Tabla 15- Coste-efectividad de los tratamientos en 2ª línea.....	67
Tabla 16- Variables dicotómicas con influencia en la SG.....	70
Tabla 17- Variables dicotómicas con influencia en la THP.....	71
Tabla 18- Distribución de los pacientes según los diferentes modelos de clasificación.....	73
Tabla 19- THP y SG en los diferentes modelos de clasificación.....	74
Tabla 20- Influencia de los diferentes modelos de clasificación en THP y SG.....	75

Tabla 21- Influencia de los diferentes modelos de clasificación en THP y SG ajustado a la 1ª línea.....	77
Tabla 22- Capacidad predictiva y pronóstica de los diferentes modelos de clasificación.....	79
Tabla 23- Modelo pronóstico propio.....	80
Tabla 24- THP y SG del modelo propio según el grupo pronóstico.....	81
Tabla 25: Ensayos de sunitinib.....	112
Tabla 26: Ensayos de temsirolimus.....	113
Tabla 27: Ensayos de los modelos de factores pronóstico (mSG).....	114
Tabla 28: Ensayos de los modelos de factores predictivos (mTHP).....	115

I.IV INDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fármacos y dianas sobre las que actúan.....	35
Figura 2- Características de pacientes con sunitinib en los diferentes ensayos.....	91
Gráfica 1- Curvas de mTHP según 1ª línea.....	64
Gráfica 2- Curvas de mSG según 1ª línea.....	64
Gráfica 3- Curvas de mTHP según 2ª línea.....	66
Gráfica 4- Curvas de mSG según 2ª línea.....	66
Gráfica 5- AUC según SG de los diferentes modelos de clasificación.....	79
Gráfica 6- AUC según THP de los diferentes modelos de clasificación.....	80
Gráfica 7- Curvas de mSG del modelo propio.....	81
Gráfica 8- AUC según SG de los diferentes modelos de clasificación.....	82
Gráfica 9- AUC según THP de los diferentes modelos de clasificación.....	83

II ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AJCC:** American Joint Committee of Cancer
- **ALBU:** Nivel de albúmina
- **BHDS:** Síndrome de Birt-Hogg-Dubbe
- **Ca:** Calcio
- **CC:** Nivel de calcio corregido
- **CCF:** Cleveland Clinic Foundation
- **CCR:** Carcinoma de células renales
- **CCRa:** Carcinoma de células renales avanzado (estadio IV)
- **CCRm:** Carcinoma de células renales metastásico
- **ccCCR:** Carcinoma de células renales de células claras
- **CSF-1r:** Factor estimulador de colonias
- **ESMO:** European Society for Medical Oncology
- **FA:** Fosfatasa Alcalina
- **FRO:** Oncocitoma familiar renal
- **GP:** Grupo pronóstico
- **GBP:** Grupo de buen pronóstico o de bajo riesgo
- **GMP:** Grupo de mal pronóstico o de alto riesgo
- **GPI:** Grupo de pronóstico o riesgo intermedio
- **GPI-A:** Grupo de pronóstico intermedio-alto
- **GPI-B:** Grupo de pronóstico intermedio-bajo
- **Hb:** Nivel de Hemoglobina
- **HIF:** Factores de activación transcripcional inducibles por hipoxia
- **HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias
- **HPRC:** Carcinoma Renal Papilar Hereditario

- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **IK:** Índice de Karnofsky
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **LIN:** Límite inferior de normalidad
- **LINF:** nivel de linfocitos
- **mSG:** mediana de Supervivencia Global
- **MSKCC:** Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- **mTHP:** mediana de Tiempo Hasta Progresión
- **mTOR:** mammalian target of rapamycin
- **NEUT:** nivel de neutrófilos
- **NCNN:** The National Comprehensive Cancer Network
- **PLAQ:** nivel de plaquetas
- **PDGF:** factor de crecimiento plaquetar
- **Proto-oncogen MET:** receptor del factor de crecimiento del hepatocito
- **RTKs:** receptores tirosinquinasa
- **TDHT:** Tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento sistémico
- **TNM:** T (tumor primario)-N (metástasis ganglionar)- M (metástasis a distancia)
- **VEFG:** Factor de crecimiento endotelial
- **VHL:** Von Hippel-Lindau

III RESUMEN

Introducción

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todos los tumores, presenta una mayor incidencia en los hombres respecto a las mujeres en una proporción de 2:1 y entre los 60-70 años. El presente estudio realizado en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), hospital de referencia para el tratamiento del CCR dónde el cáncer de riñón tuvo una incidencia del 2.4% y un 2.5% de todas las muertes por cáncer ese mismo año.

El CCR presenta una amplia variedad de factores pronósticos. Éstos se pueden clasificar en anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares. En la actualidad, se usan los factores pronóstico clínicos para la clasificación de pacientes con CCR avanzado (CCRa).

El modelo de clasificación utilizado en la mayoría de ensayos clínicos es el publicado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Desde la publicación de la clasificación del MSKCC han ido apareciendo nuevos factores pronósticos ligados a la supervivencia del paciente así como nuevas formas de clasificación de los pacientes en función de éstos

El tratamiento sistémico del CCRa también ha ido evolucionando, desde la irrupción en la práctica clínica de las citoquinas.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es:

1. Evaluar y comparar el coste-efectividad de los tratamientos de CCRa utilizados como primera línea

Dentro de los objetivos secundarios se encuentran:

1. Evaluar y comparar el coste-efectividad de los tratamientos de segunda línea de CCRa

2. Comparar los modelos de clasificación de los pacientes propuestos en el MSKCC, CCF, Motzer, Escudier, Choueiri, Heng, Bamias y Hudes.
3. Identificar y valorar la influencia de factores pronósticos y predictivos relacionados con el CCRa.

Elaborar un modelo de clasificación basado en los factores identificados y compararlo con los modelos ya existentes.

Resultados

De los 88 pacientes incluidos en el estudio, 71 fueron tratados con sunitinib en primera línea y 17 con temsirolimus. En líneas sucesivas los tratamientos utilizados fueron, además de las previamente comentadas: axitinib, bevacizumab, everolimus, dovitinib, sorafenib y pazopanib.

Al finalizar el seguimiento, 68 pacientes (77.3%) habían fallecido, 4 (4.5%) estaban en tratamiento paliativo, 12 (13.6%) continuaban con tratamiento antineoplásico y 4 (4.5%) permanecían en vigilancia.

La mTHP y mSG en el grupo de pacientes tratados con sunitinib fue de 8.4 meses y de 19.6 meses respectivamente. En el caso del temsirolimus, la mTHP y mSG fueron de 3.5 meses y de 7.0 meses respectivamente.

En función del fármaco utilizado en primera línea, se encontraron diferencias de 4.9 ($p=0.000$) y de 12.6 meses ($p=0.000$) en la mTHP y en la mSG respectivamente, entre los pacientes tratados con sunitinib respecto a los tratados con temsirolimus.

La media de coste del tratamiento en base a las dosis recibidas por los pacientes que concluyeron su tratamiento hasta el final del seguimiento fue en el caso del temsirolimus de 6,469.4€. En el caso del sunitinib, el coste fue de 18,236.3€. El coste-efectividad incremental del sunitinib respecto al

temsirolimus en primera línea calculado sin ajustar por la calidad de vida fue de 11,206.6€ por año de vida ganado

En la siguiente tabla se puede observar la diferente capacidad predictiva y pronóstica basada en el área bajo la curva (AUC):

Tabla I- Capacidad predictiva y pronóstica de los diferentes modelos de clasificación		
		AUC
Modelo MSKCC	SG	0.640
	THP	0.611
Modelo CCF	SG	0.674
	THP	0.606
Modelo Hudes	SG	0.656
	THP	0.604
Modelo Motzer_2004	SG	0.646
	THP	0.617
Modelo Escudier	SG	0.650
	THP	0.618
Modelo Choueiri	SG	0.608
	THP	0.582
Modelo Heng	SG	0.653
	THP	0.627
Modelo Bamias	SG	0.629
	THP	0.601

De las variables analizadas, estas mostraron una influencia estadísticamente significativa en la Supervivencia Global: nefrectomía previa al tratamiento, tiempo entre el diagnóstico e inicio de la primera línea, $IK < 80$, $LDH > 1,5 \text{ LSN}$, $Hb < \text{LIN}$, $\text{Albúmina} < \text{LIN}$, histología de no células-claras, histología sarcomatoidea, fosfata alcalina $> \text{LSN}$ ó $> 100 \text{ U/L}$, plaquetas $> \text{LSN}$ ó $> 300 \text{ K/}\mu\text{L}$ ó $> 400 \text{ K/}\mu\text{L}$, neutrófilos $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ ó $> 7,5 \text{ K/}\mu\text{L}$, metástasis en pulmón, metástasis ósea y ≥ 2 sitios de metástasis,

neutrófilos/linfocitos $>2,7$ N/L, leucocitos $>$ LSN, tiempo del diagnóstico al tratamiento ≤ 6 meses.

De las variables analizadas estas mostraron una influencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta progresión: edad <41 años, nefrectomía previa al tratamiento, IK <80 , Hb $<$ LIN, Albúmina $<$ LIN, histología de no células-claras, fosfatasa alcalina $>$ LSN, niveles de neutrófilos $>$ LSN ó >7.5 K/ μ L, metástasis ósea, metástasis cerebral y ≥ 2 sitios de metástasis, neutrófilos/linfocitos $>2,7$ N/L, linfocitos >1.5 K/ μ L.

A partir de las variables que de forma univariante presentaron una influencia significativa en la SG, se incluyeron las siguientes variables en el análisis multivariante: nefrectomía previa al inicio del tratamiento sistémico, IK <80 , plaquetas >400 K/ μ L y 2 o más sitios de metástasis (localización pulmonar, hepática, hueso y ganglios retroperitoneales). De forma visual ajustamos el modelo en 3 grupos, grupo de buen pronóstico sin ningún factor de riesgo (2 pacientes), grupo intermedio con 1 o 2 factores de riesgo (68 pacientes) y grupo de mal pronóstico con más de 2 factores de riesgo (13 pacientes).

La mTHP fue de 10.2, 6.3 y 1.4 meses respectivamente y la mSG de 33.3, 12.0 y 2.8 meses respectivamente.

El modelo de clasificación mostró una AUC de 0.654 en su capacidad de predicción de la THP y de 0.617 en su capacidad de predicción de la SG

Conclusiones

- 1- Basados en los resultados el uso de temsirolimus como la opción más coste-efectiva para pacientes de mal pronóstico según los criterios del ensayo pivotal del temsirolimus o el modelos MSKCC es discutible.
- 2- Comparando los diferentes modelos de clasificación podemos concluir que el modelo de Heng sería el mejor modelo para clasificar los

pacientes con CCRa al combinar un buen pronóstico a corto y largo plazo, así como también la mejor capacidad predictiva y una distribución más homogénea de los pacientes.

- 3- De los resultados de este estudio, podemos confirmar la influencia de la mayoría de los factores predictivos y pronósticos presentes en la literatura.
- 4- El modelo de clasificación propio creado de estas variables, comparado con los modelos publicados presenta una menor capacidad predictiva y pronóstica a la vez que una distribución más heterogénea.

IV- ABSTRACT

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) represents 2-3% of all tumors with a higher incidence in men compared to women with a ratio of 2:1 aged between 60-70. The present study was conducted at the Central University Hospital of Asturias (HUCA) where kidney cancer had an incidence of 2.4% and accounted for 2.5% of all cancer deaths that year.

The RCC has a wide variety of prognostic factors. These can be classified into anatomical, histological, molecular and clinical. Currently, clinical prognostic factors for the classification of patients with advanced RCC (RCCa) are used.

The classification model used in most clinical trials is that published in the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Since the publication of this classification, new prognostic factors related to patient survival and new ways of classifying patients according to these have appeared.

RCC a systemic treatment has also evolved, since the eruption into clinical practice of cytokines.

Objectives

The main objective of this study is

- 1- Evaluate and compare the cost-effectiveness of treatments in first-line used for advanced renal cell cancer (RCCa) in the HUCA.

The secondary objectives are:

- 1- Evaluate and compare the cost-effectiveness of treatments in second-line used for advanced renal cell cancer (RCC a) in the HUCA.
- 2- Compare the classifying models of patients proposed at MSKCC, Mekhail, Hudes; Motzer, Escudier, Choueiri, Heng and Bamias.

- 3- Identify the prognosis and predictive factors related with the RCCa
- 4- Create a classification model base on the factors previously identified and compare it with the models already published.

Results

Of the 88 patients included in the study, 71 were treated with sunitinib in first-line and 17 with temsirolimus. In successive lines the treatments used were, besides the previously mentioned: axitinib, bevacizumab, everolimus, dovitinib, sorafenib and pazopanib.

At the end of follow-up, 68 patients (77.3%) had died, 4 (4.5%) were receiving palliative care, 12 (13.6%) continued treatment with antineoplastic and 4 (4.5%) remained under surveillance.

The mPFS and mOS in the group of patients treated with sunitinib was 8.4 months and 19.6 months respectively. In the case of temsirolimus, the mPFS and mOS were 3.5 months and 7.0 months respectively.

Depending on the drug used in first line, differences of 4.9 ($p=0.000$) and 12.6 months ($p = 0.000$) in the mPFS and the mOS respectively were found among patients treated with sunitinib compared to those treated with temsirolimus.

The average cost of treatment based on the doses received by patients who completed treatment, including the cost of administering and dispensing, until the end of follow-up was, in the case of temsirolimus, 6469.4€. In the case of sunitinib, the cost was 18,236.3€. The incremental cost-effectiveness of sunitinib compared to temsirolimus in first line calculated unadjusted for quality of life was 11,206.6 € per year of life gained

In this table we can observe the different predictive and prognosis capacity based on the area under the curves (AUC).

Table II- Prognosis and predictive capacity of the different classification models		
		AUC
MSKCC classification model	OS	0.640
	PFS	0.611
CCF classification model	OS	0.674
	PFS	0.606
Hudes classification model	OS	0.656
	PFS	0.604
Motzer_2004 classification model	OS	0.646
	PFS	0.617
Escudier classification model	OS	0.650
	PFS	0.618
Choueiri classification model	OS	0.608
	PFS	0.582
Heng classification model	OS	0.653
	PFS	0.627
Bamias classification model	OS	0.629
	PFS	0.601

From the variables analyzed these showed statistically significant influence in Overall Survival: nefrectomy previous treatment, time between diagnosis and first line, karnofsky index <80, LDH> 1,5xULN (Upper normal limit), Hb<LLN (Lower normal limit), Albumin<LLN, non-clear histology, sarcomatoid histology, phosphatase alkaline>ULN or >100 U/L, platelets levels>ULN or >300 K/ μ L or >400 K/ μ L, neutrophil levels \geq 1.5xULN or >7.5 K/ μ L, lung metástasis, bone metástasis and \geq 2 metastatic sites, neutrophil/lymphocytes >2,7 N/L, Leukocytes >ULN, time from diagnoses to treatment \leq 6months.

From the variables analyzed these showed statistically significant influence in time to progression: age less than 41 years, nefrectomy previous treatment, karnofsky index <80, Hb<LLN (Lower normal limit), Albumin<LLN, non-clear histology, phosphatase alkaline>ULN, neutrophil

levels >ULN or >7.5 K/ μ L, bone metastasis, brain metastasis and ≥ 2 metastatic sites, neutrophil/lymphocytes >2,7 N/L, lymphocytes >1.5 K/ μ L. From the variable that showed statistical influence in OS in the univariate analysis these were finally included in our own model: nefrectomy previous treatment, karnofsky index <80, platelets levels >400 K/ μ L and ≥ 2 metastatic sites (in lung, liver, bones metastasis and lymphatic nodes). We adjusted visually the model into 3 groups: good prognosis (0 risk factors; 2 patients), intermediate prognosis groups (1-2 risk factors; 68 patients) and poor prognosis group (>2 risk factors; 13 patients). The mPFS was 10.2, 6.3 and 1.4 months respectively and the mOS was 33.3, 12.0 and 2.8 months respectively.

This classification model showed an AUC of 0.654 in its PFS predictive capacity and AUC of 0.617 in its OS predictive capacity.

Conclusions

- 1- Based on these results it appears that the use of temsirolimus as the most cost-effective option for poor prognosis patients according to the criteria of the pivotal trial of temsirolimus or MSKCC model could be debatable.
- 2- Comparing the different classification models we can conclude that the Heng model would be the best model to classify patients with RCCa, combining good short and long term prognostics. It should also be noted that it has the best predictive ability and presents a proportion of patients in the different groups as more homogeneous than most of the other models.
- 3- From the results of the study, we can confirm the influence of most of the prognosis and predictive factors reported in the literature.

- 4- The classification model created from these variables, compared with the published models, shows a lower predictive and prognosis capacity along with a more heterogenic distribution.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todos los tumores, presenta una mayor incidencia en los hombres respecto a las mujeres en una proporción de 2:1 y entre los 60-70 años [1]. En 2008, la incidencia de este tipo de cáncer en Europa fue del 3.2% y en Estados Unidos del 2.6% con una mortalidad del 2.6% y el 2.9% respectivamente. En España ese mismo año, la incidencia fue del 2.3% y supuso un 1.8% de todas las muertes por cáncer [2]. El presente estudio realizado en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), hospital de referencia para el tratamiento del CCR en el Principado de Asturias, cuya población fue de 1,085,289 habitantes en 2009, dónde el cáncer de riñón tuvo una incidencia del 2.4% y supuso un 2.5% de todas las muertes por cáncer ese mismo año [3]. En 2011 el HUCA tuvo 1.101 camas en funcionamiento y una población de 342.336 habitantes en su área de influencia.

El 80-90 % de los cánceres renales son carcinomas de células renales o adenocarcinomas (CCR). Otros tipos de cáncer renal son los carcinomas renales de pelvis (15-20% de los tumores renales de adultos) y tumor de Wilms en niños [1,4] .

1.2. FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los CCR (>85%) se originan en el epitelio del túbulo renal proximal. Histológicamente hay varios tipos de CCR: de células claras (que representa el 80-90% de los casos de CCR), papilar tipo I y II (10-15%), cromóforo (4-5 %) y ductal de Bellini (<1%) [4–6].

El 60% de los casos de CCR de células claras (ccCCR) están asociados a una alteración del gen de von Hippel-Lindau (VHL) del cromosoma 3p. La alteración de este gen conlleva una pérdida de la proteína VHL que conduce a la sobreexpresión de proteínas que producen un ambiente favorable para la proliferación de las células epiteliales. Esto es debido a que algunas de las proteínas VHL actúan como un supresor tumoral o antioncogen, desestabilizando e incluso provocando la destrucción de los factores de activación transcripcional inducibles por hipoxia (HIF-1- α y HIF-2 α). En condiciones normales, cuando el oxígeno es abundante, la proteína VHL inhibe la actividad de HIF mediante la degradación de HIF- α . La pérdida de las proteínas VHL producen la activación de HIF [7] en condiciones de no-hipoxia, y a su vez, a una activación de sus genes diana como: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), factor de crecimiento derivado de plaquetas y receptores del factor de crecimiento del hepatocito (proto-oncogen MET) entre otros. Estos factores angiogénicos estimulan receptores en la célula que activan las tirosinas intracelulares mediante autofosforilación dando lugar a una transducción de señales que favorecen la angiogénesis, el crecimiento tumoral y las metástasis [6].

Además de VHL, la actividad HIF está regulada por las vías del factor de crecimiento y de adhesión celular. La vía de la fosfatilinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) y las vías

Ras/Raf/cinasa activada por mitógeno regulan la actividad HIF y aumentan las concentraciones de HIF- α . Aunque la sobreexpresión de HIF parece ser necesaria para la tumorigénesis renal, no es suficiente para explicar totalmente la etiopatogenia del cáncer renal.

El CCR papilar espontáneo [6] se caracteriza por un predominio masculino 5:1. Presenta menor riesgo de metástasis que el ccCCR, aunque en caso de aparecer está asociado a un peor pronóstico. En el 75% de los casos está asociado con la duplicación del proto-oncogen MET en el cromosoma 7q31. Hay dos subtipos de CCR papilar, siendo el subtipo II genéticamente más heterogéneo y de peor pronóstico.

El CCR cromóforo [7] suele presentar una evolución favorable después de la cirugía. Se cree que se origina a partir de las células intercaladas de tipo A del tubo colector.

1.3. ETIOLOGÍA

Hay varios factores de riesgo [5,8,9] en el CCR. Los más importantes son: el tabaco (que puede llegar a doblar el riesgo), la obesidad y la hipertensión. Otros factores de riesgo incluyen: el abuso de analgésicos (especialmente los que contienen fenacetina), el uso de inmunosupresores en el trasplante renal, enfermedad renal en fase terminal cuando se desarrolla enfermedad poliquística adquirida, pacientes en diálisis crónica, pacientes con esclerosis tuberosa y ciertos factores ambientales (exposición al amianto, disolventes, metales pesados, petróleo o derivados...).

La medida más importante para prevenir el CCR es el abandono del consumo de tabaco, siendo también importante la disminución de los niveles de presión arterial [5,9].

Hay varios síndromes hereditarios relacionados con el cáncer renal [5–7,9]:

- Síndrome de Von Hippel-Lindau: enfermedad autosómica dominante familiar que predispone a múltiples tipos de neoplasias en diferentes órganos, entre ellos: riñones, cerebro, ojos, páncreas...El 40% de pacientes con este síndrome desarrollan CCR.
- Carcinoma renal papilar hereditario (HPRC): enfermedad autosómica dominante que causa un carcinoma renal bilateral multifocal. Está asociado a mutaciones en la línea germinal del dominio tirosinkinasa del gen MET del cromosoma 7.
- Oncocitoma familiar renal (FRO) asociado al síndrome Birt-Hogg-Dube (BHDS): Estos individuos pueden desarrollar un

CCR de tipo mixto oncocitoma-cromóforo o cromóforo bilateral multifocal en el riñón. Estos pacientes presentan un elevado riesgo a formar tumores renales, pólipos o tumores en el colon y quistes pulmonares.

- Leiomiomatosis de células renal hereditaria: estos pacientes tiene riesgo de leiosarcomas cutáneos y uterino, así como CCR de tipo papilar. Ocasionalmente causa carcinoma de conducto ductal o ccCCR.
- Síndrome hereditario paraganglioma: asociado a ccCCR

1.4. CLÍNICA

La probabilidad de encontrar el característico dolor en el costado, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable en el CCR es poco común (6-10%) y suelen indicar un estado ya avanzado de la enfermedad. Los síntomas sistémicos asociados al CCR son, entre otros: anemia hipocrómica, fiebre, caquexia, fatiga, pérdida de peso, hipertensión, amiloidosis secundaria, sudoración nocturna, malestar general... También suelen presentar una elevada incidencia de síndromes paraneoplásicos (<5%), como por ejemplo: hipercalcemia, eritrocitosis y disfunción hepática no metastásica (síndrome Stauffer), disnea, varicocele debido a obstrucción de vena testicular(2%), dolor óseo y adenopatías [5].

El 45% de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico una enfermedad localizada, el 25 % presentan una enfermedad localmente avanzada y el 25-30% presentan metástasis en el momento del diagnóstico, con síntomas asociados a enfermedad metastásica como el dolor óseo o la tos persistente.

Los principales órganos de metástasis son [4,5]: pulmones (50-75%), tejidos blandos (36%), huesos (20-40%), hígado (18-40%), glándula adrenal, tejido cutáneo (8%), sistema nervioso central (5-8%).

1.5. DIAGNÓSTICO

Actualmente, el 25-40% de los CCR se diagnostican de forma accidental al utilizar técnicas de imagen para diagnosticar síntomas inespecíficos[1]. Las masas renales diagnosticadas por una ecografía deben ser investigadas a posteriori mediante TC de alta resolución con medio de contraste. El TC helicoidal [1] es la mejor técnica y permite evaluar el tumor primario, su extensión extrarrenal, así como informar sobre la afectación venosa, la presencia de adenopatías, el estado de glándulas suprarrenales, el hígado y el riñón contralateral. Las metástasis pulmonares existentes se pueden determinar y estatificar con una TC torácica pero también con radiografías del tórax, aunque estas últimas son menos precisas. La resonancia magnética se suele reservar para pacientes con enfermedad localmente avanzada, sospecha de afectación venosa o alergia a contraste. La ecografía doppler y la ecografía transesofágica también son útiles para valorar el trombo tumoral. También se recomienda un TC pélvico y de abdomen. El scanner óseo, TC cerebral y otras técnicas se recomienda en los pacientes que presenten síntomas clínicos o datos de laboratorio que lo requieran.

Las alteraciones analíticas que se pueden detectar son [1,9]: anemia, policitemia, hipercalcemia, alteraciones en la fosfatasa alcalina y en la función renal (BUN, creatinina) y/o hepática (bilirrubina, AST, ALT). Las pruebas de laboratorio deben incluir un hemograma completo, un panel metabólico detallado (incluyendo lactato deshidrogenasa), un análisis de orina y un perfil de coagulación.

1.6. CLASIFICACIÓN

Actualmente se sigue utilizando la clasificación TNM [4] del 2010 del American Joint Committee of Cancer (AJCC) dividiéndolos en 4 estadios, aunque algunos autores creen que no puede ser la más óptima para predecir la supervivencia de los pacientes[1]. Esta clasificación se basaría en el tamaño del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M) tal y como podemos observar en la [TABLA 1](#) del ANEXO

Los estadios I (inicial) y II no presentan afectación ganglionar ni metástasis a distancia y el tumor no va más allá del riñón. El estadio III implica afectación ganglionar y/o una masa tumoral que se extiende a las venas principales o que invade la glándula suprarrenal o tejidos perinéfricos (pero no más allá de la fascia de Gerota). Actualmente sólo requerirían tratamiento sistémico el CCR avanzado (estadio IV) que se corresponden a los tumores que presentan metástasis a distancia y/o que invaden más allá de la fascia de Gerota (T4). Según algunos autores [1], también se debería considerar estadio IV los CCR que tuvieran afectación de más de un ganglio regional (N2 o N3) y aquellos que presenten invasión de la glándula suprarrenal (al considerarse un tamaño T4).

En la [TABLA 2](#) del Anexo podemos observar la clasificación en función del tamaño del tumor, la afectación ganglionar y la presencia o no de metástasis a distancia ya comentadas según AJCC [4].

1.7. FACTORES PRONÓSTICOS

Una amplia variedad de factores pronósticos en el CCR han demostrado una asociación con la supervivencia del paciente y además, ayudan a orientar mejor el tratamiento. Según Ljungberg *et al.* estos factores se pueden clasificar en anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares. [1]

Los factores anatómicos se utilizan frecuentemente para la clasificación TNM e incluyen, entre otros: el tamaño tumoral, la invasión venosa y de la cápsula renal, la afectación adrenal, ganglionar y/o a distancia. Entre los factores pronósticos histológicos se incluye el grado de Fuhrman basado en la morfología nuclear, la presencia de componente sarcomatoideo que se puede dar en todos los subtipos de CCR, la invasión microscópica de la pared venosa, la necrosis tumoral, la invasión de ductos colectores y el subtipo histológico. En el factor del subtipo histológico, aún con cierta controversia[10], se considera que tienen mejor pronóstico los pacientes con CCR cromóforo, papilar y de células claras respectivamente. Entre los factores clínicos se incluye el estado general del paciente, síntomas locales, caquexia, anemia y cifra de plaquetas. También se están estudiando diversos marcadores moleculares: anhidrasa carbónica IX (CAIX), factor hipoxiainducible (HIF), Ki67, p53, PTEN, E cadherinas y CD44 (adhesión celular) entre otros.

Otros autores [1] identifican el estadiaje TNM, el grado de Fuhrman, el tamaño del tumor y el estado general del paciente como los factores pronósticos independientes aceptados por consenso común. El estado general del paciente se suele valorar en los pacientes oncológicos en la práctica clínica con dos tipos de escalas: el índice de Karnofsky (IK) y la escala ECOG. El índice de Karnofsky varía de 0 a 100%, a menor tanto por

ciento peor estado general del paciente, y la escala ECOG varia de 0 a 5, clasificándose como peor estado general del paciente cuanto mayor es el número.

En la actualidad, se usan los factores pronóstico clínicos para la clasificación de pacientes con CCR avanzado o metastásico. Uno de los primeros modelos de clasificación de los pacientes en función de los factores de mal pronóstico de supervivencia, fue propuesto a partir de un estudio realizado por Motzer [11] publicado en 1999 con 670 pacientes diagnosticados de CCR avanzado (estadío IV) con diferentes tratamientos quimioterápicos, hormonales e inmunológicos y con metástasis en la mayoría de los casos, en los que se identificaron 5 factores de mal pronóstico mediante un análisis multivariante y con una validación posterior mediante el método no paramétrico de dos etapas bootstrap: bajo índice de Karnofsky (<80%), altos niveles de lactato deshidrogenasa (> 1,5 veces el límite superior normal), nivel de Hemoglobina (Hb<LIN) inferior al límite normal, niveles elevados de calcio corregido (CC>10 mg/dL) y ausencia de nefrectomía previa. El calcio corregido se obtuvo mediante la siguiente fórmula: $\text{calcio corregido} = \text{calcio total} - 0,707 * (\text{albúmina} - 2,4)$. Estos factores se usaron para estratificar los pacientes en 3 grupos de riesgo diferentes en los que el tiempo medio de supervivencia, utilizando el método de Kaplan-Meier estaba separado por 6 meses o más. En el grupo de riesgo favorable o de buen pronóstico (GBP), sin ningún factor de riesgo, la mediana del tiempo de supervivencia fue de 20 meses. El grupo de riesgo intermedio o de pronóstico intermedio (GPI), con uno o dos factores de riesgo, presentó una mediana de supervivencia global (mSG) de 10 meses. Finalmente, el grupo de alto riesgo o de mal pronóstico (GMP), con más de dos factores de riesgo, presentó una mSG de 4 meses. Hay que decir que se excluyeron del estudio los pacientes con metástasis cerebrales.

En 2002, Motzer *et al.* presentaron un estudio [12] en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) con 463 pacientes con cáncer de células renales avanzado (CCRa) utilizando interferón- α como primera línea de tratamiento. El objetivo de este estudio era evaluar el uso de interferón- α como un tratamiento comparativo adecuado en los ensayos clínicos de los nuevos tratamientos para el CCR así como evaluar los factores pronósticos. La mediana de supervivencia global (mSG) fue de 13 meses y el tiempo hasta progresión (THP) de 4,7 meses. La mSG se realizó mediante la metodología de Kaplan-Meier. Los factores de pronóstico fueron los mismos que en el anterior estudio de Motzer a excepción de la ausencia de nefrectomía validándose en su lugar el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la terapia sistémica inferior a un año (TDHT <1 año), ya que al cambiar las indicaciones de la nefrectomía la mayoría de pacientes son sometidos a cirugía antes del inicio de terapia con interferón. La mediana de supervivencia global del grupo de bajo, intermedio y alto riesgo fue respectivamente de 30, 14 y 5 meses respectivamente.

Desde la publicación de la clasificación del MSKCC han ido apareciendo nuevos factores pronósticos ligados a la supervivencia del paciente así como nuevas formas de clasificación de los pacientes en función de éstos. Así en 2004, Motzer *et al* [13] publicó un modelo de clasificación en función de los factores pronósticos en pacientes previamente tratados con terapia sistémica. En él, los factores de mal pronóstico identificados fueron un IK<80%, CC>10mg/dl y Hb<LIN. Los pacientes se estratificaron en 3 grupos pronóstico: GBP con ningún factor, GPI con 1 factor y GMP con 2 o más factores.

En 2005, Mekhial *et al* [14] en la Cleveland Clinic Foundation (CCF) realizaron un estudio con el objetivo de validar los factores pronósticos de Motzer *et al* [12] e identificar factores pronósticos independientes adicionales. En este estudio con 353 pacientes de abril del

1987 a abril del 2002 con CCR metastásico sin ningún tratamiento previo. En este estudio se validaron cuatro de los cinco factores pronóstico de *Motzer* (Índice de karnofsky, CC, Hb, LDH, tiempo desde diagnóstico a inicio de tratamiento). Además se añadieron 2 factores más: radioterapia previa y la presencia de metástasis hepática, pulmonar y de ganglios retroperitoneales. Como alternativa a las metástasis individuales determinaron que también se podía utilizar el número de sitios de metástasis (ninguna y una vs dos o más sitios). La mayor parte de los pacientes fueron tratados con inmunoterapia (principalmente interleukina o interferón) y el 85% de ellos presentaban una histología de células claras. Utilizando este criterio expandido los pacientes se clasifican en: pacientes de bajo riesgo (GBP) con uno o ningún factor de riesgo, de riesgo intermedio (GPI) con dos factores de riesgo y de alto riesgo (GMP), si presentaban más de dos factores de riesgo. La mSG del grupo de bajo riesgo, intermedio y alto fue de 26.0, 14.4 y 7.3 meses respectivamente.

En 2007, Escudier [15] identificó 5 factores de mal pronóstico en el análisis multivariante: 2 o más sitios de metástasis, tiempo desde nefrectomía a enfermedad metastásica inferior a 2 años, fosfatasa alcalina >LSN, niveles de calcio corregido anormales y LDH >1.5 LSN. Finalmente se estratificaron los pacientes en 4 grupos de riesgo o pronóstico en función de estos factores. El primer grupo sin ningún factor de pronóstico, el segundo con 1 factor, el tercero con 2 y el cuarto con 3 o más factores.

Ese mismo año Choueiri [16] presentó una serie de factores clínicos para predecir, a diferencia del resto de modelos, el tiempo hasta progresión en lugar del tiempo de supervivencia: TDHT < 2 año, nivel basal de plaquetas > 300 K/ μ L, nivel basal de neutrófilos > 4.5 K/ μ L y CC < 8.5 mg/dL o >10mg/dL. Basándose en estos factores de mal pronóstico, clasificó los pacientes en 3 grupos: GBP si presentaban 0 o 1 factor de

riesgo, en el GPI si presentaban 2 factores de riesgo y en el GMP si presentaban más de 2 factores de riesgo.

En un estudio publicado en 2009 por Heng *et al* [17] se evaluaron los factores pronóstico en pacientes con CCR metastásico tratados con agentes anti-factor de crecimiento endotelial en primera o segunda línea (sunitinib, sorafenib y bevacizumab). En este estudio se validaron cuatro de los cinco factores pronósticos establecidos por Motzer *et al* en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [12]: Hb<LIN, CC>10mg/dl, tiempo pasado entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento inferior a un año (TDHT<1 año), índice de Karnofsky inferior a 80%. Además encontraron como factores pronósticos los niveles de plaquetas y de neutrófilos superiores al límite superior normal. En el estudio participaron 645 pacientes, el 94.1% con histología de células claras. Los pacientes se clasificaron en pacientes de bajo riesgo (con ningún factor de riesgo), de riesgo medio (con uno o dos factores) y de alto riesgo (con 3 o más factores de riesgo) con una mSG de 2 años en el 75% de los pacientes del grupo de bajo riesgo, 27 meses en el grupo intermedio y 8,8 en el grupo de alto riesgo.

Un estudio publicado en 2010 por Patil *et al* [18] evaluó los factores pronóstico de THP y SG en pacientes tratados con interferón- α vs pacientes tratados con sunitinib. En los pacientes tratados con sunitinib e interferón- α fueron significativos los niveles de LDH, niveles de calcio corregido, niveles de Hb y presencia de metástasis óseas. En los pacientes tratados con sunitinib fueron también relevantes la ausencia de nefrectomía previa, la presencia de 2 o más sitios de metástasis, el estado general del paciente (ECOG) y los niveles de plaquetas. En los pacientes tratados con interferón- α fueron también relevantes el tiempo inferior a 1 año entre diagnóstico e inicio de tratamiento, así como la presencia de metástasis en nódulos linfático y los niveles de fosfatasa alcalina en suero. Hay que decir

que el estado general del paciente no se analizó en el brazo del interferón- α . Respecto a los factores pronósticos se confirmaron los establecidos en el MSKCC y se añadió la presencia de metástasis óseas.

Ese mismo año Bamias *et al* [19] propuso una simplificación del modelo en el que se identificaron como factores de mal pronóstico en los pacientes con CCRa tratados con sunitinib el TDHT (≤ 1 vs >1 año), número de sitios de metástasis, ECOG (0-1 vs >1) y estratificaron los pacientes en 2 grupos: bajo riesgo (0-1 factores pronóstico) y alto riesgo (más de 1 factor pronóstico).

En 2011 el Internacional Kidney Cancer Working Group [20] identificó 9 factores de mal pronóstico: el tipo de tratamiento, número de sitios de metástasis, TDHT, nivel de Hb basal, LDH, Fosfatasa alcalina y de calcio. En base a estos factores estratificaron los pacientes en 3 grupos en función de los resultados del índice de pronóstico.

Además de los diferentes factores pronóstico y/o predictivos identificados en estos modelos de clasificación ya comentados, otros estudios han identificado otros factores como es el caso de la hiponatremia [21], la presencia de signos biológicos de inflamación, la pérdida reciente de más del 10% de peso, el número de linfocitos circulantes ($>1.5 \times 10^3/l$), número de neutrófilos ($>7.5 \times 10^3/l$), número de plaquetas ($>400 \times 10^3/l$), niveles de fosfatasa alcalina elevados (>100 UI/l). También se identificaron en otros estudios, la hipertensión [22], el índice de masa corporal (IMC, obesos vs no obesos), hipotiroidismo, síndrome de mano-pie, género, edad, THP de la primera línea de tratamiento (punto de corte de 3 o 6 meses) entre otros [22–26][27]. En otro estudio publicado por el Grupo Francés de Inmunoterapia [28] se identificaron 4 factores predictivos de mala respuesta al tratamiento: metástasis hepática, tiempo desde diagnóstico hasta metástasis inferior a 1 año, número de sitios de metástasis y nivel de neutrófilos elevado ($>7.5 \times 10^3/l$). Hay otros factores que se han

relacionada con la recurrencia de CCR post-cirugía como es el caso del ratio de neutrófilos/linfocitos >2.7 [29].

En 2011 Karakiewicz *et al* [30] propusieron un modelo identificando los factores predictivos en pacientes con CCR metastásico en el que se identificaron como factores de riesgo la edad, IK, albúmina basal, niveles de fosfatasa alcalina y TDHT. Clasificando los pacientes en 3 grupos de riesgo según el número de estos factores siguiendo los mismos criterios que le modelo del MSKCC.

En la práctica clínica y en la mayoría de ensayos clínicos, el modelo más utilizado es el propuesto el propuesto por Motzer en el MSKCC [12], sin embargo cada vez más se está utilizando el modelo propuesto por Heng [17] y es el modelo que recogen las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) [31] como la validación y actualización del modelo de Motzer en el MSKCC.

Sin embargo, a pesar de que estos diferentes estudios indican que la mayoría de factores pronósticos establecidos por MSKCC[12] están ampliamente validados y utilizados en la práctica clínica y en los ensayos clínicos de CCR, la validez de otros factores pronósticos evaluados tanto por el MSKCC (Ej. LDH) cómo por otros autores (metástasis óseas, nivel de fosfatasa alcalina...) difieren de un estudio a otro y también de un tratamiento evaluado a otro [18]. Estas diferencias pueden ser debidas a la diferente metodología, tipo y características de la población estudiada en los diferentes ensayos realizados y todavía se está trabajando en encontrar un modelo de clasificación mejor [31].

1.8. TRATAMIENTO

1.8.1-Tratamiento del CCR localizado

En el CCR localizado la cirugía es el único tratamiento curativo y es el tratamiento recomendado con un nivel de evidencia 1a. La nefrectomía parcial o total, dependiendo del tamaño del tumor, es el tratamiento estándar con o sin linfadenectomía. En los tumores de gran tamaño la nefrectomía radical laparoscópica es el tratamiento estándar recomendado. En los tumores de pequeño tamaño (T1a y algunos pacientes con T1b) se recomienda la nefrectomía parcial abierta (una cirugía conservadora) con un grado de evidencia 2b [6,31] y también en aquellos pacientes con insuficiencia renal, masas renales bilaterales y CCR familiar. La resección de la glándula suprarrenal no se recomienda si esta es normal en el TC preoperatorio y si se descarta la invasión de la misma por un tumor del polo superior [1]. La linfadenectomía tiene fines de estadificación y se debería limitar a la región perihilar, aunque estaría recomendada la disección de los nódulos linfáticos regionales en los pacientes con adenopatía diagnosticadas en el TC preoperatorio o en la adenopatía visible/palpable durante la cirugía. En pacientes sin metástasis se recomienda también, junto a la nefrectomía, la trombectomía.

La observación o las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas (criocirugía, ablación con radiofrecuencia) pueden ser considerados en pacientes con tumores de tamaño T1 que no son candidatos a cirugía habitual [4,6].

Los tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes no se están utilizando actualmente [6,31].

La radioterapia sobre el tumor primario se considera una opción de tratamiento paliativa. En caso de afectación de los márgenes de resección quirúrgicos se puede usar como tratamiento complementario a la cirugía.

1.8.2- Tratamiento en el CCR avanzado (estadío IV)

El tratamiento en este tipo de pacientes se puede dirigir a varios niveles. La nefrectomía, o en su defecto la nefrectomía citoreductora, antes de la terapia sistémica es recomendada en los pacientes con buen estado general y sin metástasis cerebrales [4,6]. También estaría indicada la resección de metástasis solitarias, si ésta es practicable, ya que puede mejorar el pronóstico clínico. Aunque la mayoría de estos pacientes requieren terapia sistémica independientemente de si han recibido o no tratamiento quirúrgico previo. En algunos pacientes sintomáticos, además, pueden ser candidatos a recibir radioterapia si presentan lesiones cerebrales u óseas irresecables que no hayan respondido a tratamientos conservadores.

1.8.2.1- Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con un estadío IV que presenten inicialmente un CCR primario con un solo sitio de metástasis (en pulmón, hueso o cerebro) o que desarrollen una recurrencia asilada después de la nefrectomía pueden ser también candidatos a cirugía. Los pacientes que más se pueden beneficiar de la nefrectomía antes de la terapia sistémica, son aquellos con metástasis única en pulmón, buen estado general y sin factores de mal pronóstico. La resección de las metástasis como del tumor primario se deberían hacer durante la misma operación o en tiempos diferentes. Si el paciente tiene un tumor potencialmente resecable pero múltiples sitios de metástasis, se

recomienda en los pacientes seleccionados una nefrectomía citoreductora antes de la terapia sistémica [32]. La nefrectomía citoreductora en CCR metastásico de células claras (ccCCRm) seguido de inmunoterapia ha sido el tratamiento estándar durante mucho tiempo. En la era actual de los inhibidores de tirosinkinasa (sunitinib, sorafenib) todavía no está claro el papel de la nefrectomía citoreductora. Hay varios estudios [32] en marcha para determinar si es útil y en caso de serlo, si sería mejor antes o después de iniciar el tratamiento con sunitinib. Pacientes con hematuria u otros síntomas relacionados con el tumor primario renal pueden ser candidatos a nefrectomía paliativa[4,6].

1.8.2.2- Tratamiento sistémico

El abordaje del CCR avanzado o estadio IV ha ido evolucionando con el paso del tiempo. Esta evolución se debió en su momento a la irrupción en la práctica clínica de las citoquinas (interferón- α , interleukina-2) y en la actualidad por la incorporación de agentes dirigidos a dianas terapéuticas específicas (terapia dirigida), tanto por los inhibidores de la tirosinkinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) como, más recientemente, a los inhibidores de la vía mTOR (mammalian target of rapamycin: temsirolimus y Everolimus) sin olvidar el papel del bevacizumab. Aunque continúan apareciendo nuevos fármacos y nuevas dianas de actuación (tivozanib...), así como también se está estudiando la posibilidad de utilizar los fármacos ya existentes de forma combinada.[33–40]

1.8.2.2.1 - Quimioterapia y tratamiento hormonal

El CCR avanzado presenta una baja tasa de respuesta media a la quimioterapia convencional sola [6] (4-6 %) y también a los tratamientos hormonales. Los fármacos más estudiados en quimioterapia con unas tasas de respuesta que varían del 7 al 12% han sido el fluorouracilo, floxuridina y la vinblastina [9]. Las altas tasas de resistencia presentadas por el CCR a esta quimioterapia convencional (fluorouracilo, floxuridina, vinblastina) se puede deber a la expresión de proteínas de resistencia a la mayoría de quimioterápicos (glicoproteína P) en las células del túbulo renal proximal[1]. Los fármacos hormonales más utilizados fueron el acetato de medroxiprogesterona, tamoxifeno y toremifeno obteniendo unas tasas de respuesta cercanas al 2% [9]. Es por ello que, en estos momentos, no se recomienda ni la quimioterapia convencional sola ni el tratamiento hormonal en el tratamiento de CCR avanzado, excepto en aquellos pacientes con componente sarcomatoideo a los que se recomienda gemcitabina más doxorubicina [4]. Aunque hay algunos estudios pendientes de publicar de quimioterapia (5-fluorouracilo) asociada a inmunoterapia[1].

1.8.2.2.2- Inmunoterapia (citoquinas)

La inmunoterapia reemplazó en la década de los 80 al tratamiento hormonal y la quimioterapia. Durante años fue el tratamiento de referencia en el CCRa hasta la aparición de nuevos fármacos dirigidos específicamente a dianas terapéuticas. Hay una pequeña y bien definida parte de la población que se puede beneficiar de terapia inmunomoduladora e incluso aspirar a una respuesta completa.

Los dos tipos de tratamientos inmunomoduladores con actividad frente CCR son el interferón alfa (IFN- α) y la interleukina 2 (IL-2).

El IFN- α , citoquina con efectos antiangiogénicos, presenta una tasa de respuesta escasa (20%). En un ensayo clínico [41] comparándolo con terapia hormonal (acetato de medroxiprogesterona) demostró un 28% de reducción en el riesgo de muerte y una mejora en la media de supervivencia de 2,5 meses. Sin embargo, los pacientes tratados con IFN- α presentaban una peor calidad de vida. En la actualidad sólo se recomienda su uso en combinación con bevacizumab, que comentaremos más adelante.

La FDA aprobó el uso de altas dosis de IL-2, un factor de crecimiento de Linfocitos T que activa a éstos y a células citolíticas, en CCRm aunque la mayoría de los pacientes no toleraban tales dosis debido a sus múltiples efectos adversos (hipertensión, oliguria, confusión, fallo multiorgánico...). Presentaba una tasa de mortalidad del 4% que no justificaría la escasa tasa de respuesta, del 20%, en CCRm [42].

1.8.2.2.3- Terapia Dirigida

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del CCR han permitido la creación de agentes dirigidos a dianas terapéuticas específicas. Hay dos principales vías de actuación de estos nuevos agentes [42]. Por un lado, está el aumento de actividad del factor hipoxia-inducible (HIF) inducido por la supresión del gen VHL que provoca la producción de factores pro-angiogénicos tales como: VEGF (factor de crecimiento endotelial), factor de crecimiento plaquetario (PDGF) y factor de crecimiento transformante. Inhibiendo esta vía actúan fármacos como sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib. La otra vía importante en el CCR es el vía PI3K/Akt/mTOR que lleva al aumento de la expresión HIF al impedir la degradación del HIF- α . Los inhibidores de esta vía son el

temsirolimus y el everolimus. En la actualidad los fármacos de elección [31] en primera línea son el sunitinib, bevacizumab más interferón, pazopanib y el temsirolimus. El resto de los fármacos (sorafenib, Everolimus, axitinib) serían de elección en segunda línea.

- **Sunitinib**

Aprobado por la FDA en enero del 2006 es un inhibidor multikinasa e inhibe entre otros los receptores tirosin kinasa (RKTs): VEGFR2 (factor de crecimiento endotelial), PDGFR (factor de crecimiento plaquetario), CSF-1R (factor estimulador de colonias), FLT-3 y c-KIT. La actividad del sunitinib podría deberse tanto a su actividad antiangiogénica cómo a la inhibición de la proliferación celular [4].

En un ensayo fase III [34] de sunitinib *vs* INF- α en 750 pacientes con CCRm sin ningún tratamiento sistémico previo se obtuvo una mayor tasa de respuesta por parte del sunitinib (31% *vs* 6%) así como un mayor tiempo hasta progresión (THP: 11 meses *vs* 5.1 meses), y una mejor calidad de vida. También presentó una mayor media de supervivencia global (26.4 *vs* 21.8) aun habiendo varios pacientes del grupo de IFN que usaron sunitinib después de fracasar con IFN. Esta supervivencia se obtuvo de los pacientes de riesgo alto e intermedio, ya que no se pudo alcanzar la media de supervivencia en el grupo de riesgo favorable [39,43]. En este ensayo todos los pacientes tenían una histología de células claras, sin metástasis cerebrales y la gran mayoría estatificados como de pronóstico bueno o intermedio (90%) según el criterio de MSKCC [11,12], con un buen estado general previo y con nefrectomía previa al inicio del tratamiento [44]. Los efectos adversos más relevantes son la cardiotoxicidad (con un descenso temporal del 18.9% de la fracción de eyección ventricular), hipertensión (de grado 3 en el 9.7%) y el hipotiroidismo [12]. Según la frecuencia los

efectos adversos más comunes fueron: neutropenia (12%), hipertensión (12%), trombocitopenia (8%), hiperamilasemia (5%), diarrea (5%), síndrome mano-pie (5%) y fatiga (el más común)[4]. Un reciente meta-análisis identificó una relación dosis-dependiente entre la eficacia pero también con la toxicidad.

En un ensayo de acceso expandido[35] realizado por Gore *et al* se reclutaron 4,567 pacientes, tratados previamente con citoquinas o no, en los que se estudió la eficacia y seguridad del sunitinib en CCRm. Este conjunto de pacientes, a diferencia del ensayo en fase 3 previamente descrito, el grupo a estudio presentaba un 13% de casos de histología de células no claras, un 7 % de metástasis cerebrales, un 32% con edad igual o superior a 65 años y un 13% con estado general correspondiente a un ECOG igual o superior a 2. En el grupo de pacientes que no tuvieron tratamiento sistémico previo el THP fue de 11.1 meses y la SG de 18.1 meses.

- **bevacizumab**

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el VEGF circulante. La FDA aprobó su uso en CCR avanzado en combinación con interferón. En un ensayo comparado con interferón demostró una tasa de respuesta parcial del 10% [36]. En otro ensayo comparando bevacizumab más interferón *vs* interferón, demostró un mayor THP (8.5 meses *vs* 5.2) aunque no presentó una mejor SG significativa, que quizás se deba a las posteriores líneas recibidas por la mayoría de pacientes[43]. La causa de toxicidad más común es la fatiga y la astenia [9].

- **pazopanib**

Este fármaco es un inhibidor de la angiogénesis. Se realizó un ensayo [4] comparándolo con placebo en pacientes con ccCCR metastásico o localmente avanzado que no habían sido tratados previamente o que habían recibido una línea con citoquinas. El estudio presentó un significativo mayor THP (9.2 vs 4.2 meses) y SG (21.1 vs 18.7) respecto al placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron hipertensión (4%) y diarrea (4%) [36].

- **temsirolimus**

Es un inhibidor específico de la proteína mTOR serina/treonina kinasa (mammalian Target of Rapamycin) que regula el crecimiento celular, las necesidades nutricionales y la angiogénesis mediante la regulación de diversas proteínas, entre ellas el HIF. Durante la tumorigénesis y la progresión maligna la actividad de mTOR puede estar aumentada por múltiples vías de señalización, incluyendo PI3K/Akt, el factor de crecimiento epidérmico y MAP (Ras/mitogen-activated protein). La pérdida o inactivación del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), que estimula mTOR a través de un enlace con la vía PieK/Akt, ocurre frecuentemente en el CCR y es un indicador de mala supervivencia. El análisis de los biomarcadores específicos de la vía mTOR en los pacientes nefrectomizados podría ayudar a prever el pronóstico y la posterior selección de candidatos al tratamiento con inhibidores de la vía mTOR [45].

En un ensayo clínico en fase III Hudes *et al* [37] se comparaba la utilización de temsirolimus vs interferón vs ambos en 626 pacientes clasificados de mal pronóstico con CCR avanzado de todo tipo de

histología (aunque un 80% tenía histología de células claras), con nefrectomía previa, sin ningún tratamiento sistémico previo e incluyendo pacientes con metástasis cerebrales si el paciente estaba estable neurológicamente. La clasificación de mal pronóstico se basaba en tener 3 o más factores de riesgo en un modelo que incluía los factores de riesgo establecidos por MSKCC[12] [bajo índice de Karnofsky (<80%), altos niveles de lactato deshidrogenasa (> 1,5 veces el límite superior normal), nivel de Hemoglobina inferior al límite normal, niveles elevados de calcio corregido (>10 mg/dL) y tiempo desde diagnóstico al inicio del tratamiento inferior a un año]] y uno de los determinado por Mekhail en la Cleveland Clinic Foundation [14] *et al* (2 o más sitios de metástasis considerando la localización pulmonar, hepática y/o retroperitoneal). El THP y la SG fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con temsirolimus respecto a los otros dos grupos. Concretamente el THP fue de 5.5 en el grupo de temsirolimus, de 3.1 meses en el grupo de interferón y de 4.7 meses en la combinación de ambos. En el caso de la SG los resultados fueron de 10.9, 7.3 y 8.4 meses respectivamente.

Este ensayo demostró la utilidad de temsirolimus en primera línea en pacientes de mal pronóstico. Aunque no se ha determinado la eficacia en pacientes perfiles pronósticos más favorables. Los efectos adversos más comunes fueron astenia, mucositis, hiperglicemia, hiperlipidemia, infección, anemia, edema, náusea, anorexia, disnea y rash cutáneo [37].

- **sorafenib**

Es un inhibidor multitirosinkinasa que inhibe entre otros el receptor VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (factores de crecimiento endotelial), PDGFR- β (factor de crecimiento plaquetario), RAF, Flt3 y c-kit. Este fármaco oral está indicado en la segunda línea de CCRm de células claras.

En un ensayo fase III en 903 pacientes, con pronóstico favorable o intermedio según el modelo MSKCC, con un 94% de pacientes con nefrectomía previa, sin metástasis cerebrales ni exposición previa a un inhibidor de VEGF, se comparó sorafenib *vs* placebo. La mayoría de los cuáles habían recibido tratamiento sistémico previo, controlado con placebo [33]. En este ensayo se demostró aumentar el THP (5.5 meses *vs* 2.8 meses). Se observaron diferencias en la SG entre los pacientes de los dos grupos que no cambiaron de sorafenib a placebo ni viceversa al fracasar el tratamiento que utilizaban. Sin embargo, la comparación de SG y THP del sorafenib frente otros tratamientos como sunitinib y bevacizumab hace que sea difícil justificar su uso en primera línea [36]. Los efectos adversos más frecuentes fueron rash, síndrome mano-pie y diarrea [4].

- **axitinib**

Axitinib es un inhibidor de segunda generación del VEGFR (factores de crecimiento endotelial). En un ensayo en fase III [46] en el que se comparaba axitinib versus sorafenib en pacientes con CCRa que habían progresado a sunitinib, bevacizumab más interferón, temsirolimus o citoquinas presentaron una mejora significativa global en el THP (6.7 *vs* 4.7 meses). Sin embargo esta mejoría, fue menor en los pacientes que progresaron a sunitinib (4.8 *vs* 3.4 meses; $p=0.0107$) respecto a los pacientes que progresaron a citoquinas (12.1 *vs* 6.5 meses; $p<0.0001$). Siendo las diferencias significativas respecto a los pacientes que progresaron a temsirolimus o bevacizumab más interferón no significativas. Este ensayo demuestra no solo su eficacia como tratamiento en segunda línea, sino por primera vez, que hay diferencias entre los inhibidores de la tirosinquinasa (sorafenib, axitinib) en la eficacia en

segunda línea. Los efectos adversos más comunes del axitinib fueron, diarrea, hipertensión y fatiga.

- **everolimus**

Everolimus es un inhibidor de la vía mTOR con actividad en CCR. En un ensayo en fase 3[43] en el que compara Everolimus vs tratamiento de soporte en pacientes con CCRm que hayan progresado a sunitinib y/o sorafenib presentando una mejora significativa en el THP (4,0 vs 1,9 meses) . Este ensayo demuestra su eficacia en caso de fallo al tratamiento con inhibidores de la tirosinkinasa. Los efectos adversos o anormalidades analíticas grado 3 o 4 más frecuentes fueron linfopenia, hiperglicemia y hipofosfatemia[45].

- **Algoritmo de tratamiento sistémico del CCRa**

Según las guías NCNN y ESMO [4,31] está establecido, como primera opción (y con una recomendación de categoría 1 en la guía NCNN), en primera línea en CCRa con histología predominante de células claras y además que sean estadio IV médica o quirúrgicamente no resecables sunitinib, pazopanib y la combinación de bevacizumab más interferón en pacientes con pronóstico bueno o intermedio. En caso de mal pronóstico tiene recomendación de categoría 1 el temsirolimus. En primera línea en CCR con histología predominante de no-células claras, recientemente se ha modificado la recomendación pasando de tener el mismo nivel de recomendación sunitinib y sorafenib (en pacientes de riesgo bajo o intermedio) a recomendar preferentemente sunitinib.

Aunque hay que decir que algunos autores creen que comparándolo con los datos del sunitinib no se podría apoyar la elección de pazopanib en primera línea en pacientes con CCR de células claras [47].

En el protocolo de tratamiento de carcinoma de células renales del HUCA, el sunitinib o la combinación de bevacizumab más interferón está indicado en primera línea en pacientes con pronóstico favorable o intermedio según los criterios establecidos por el MSKCC[12] y el temsirolimus en pacientes con mal pronóstico.

En segunda línea, según las guías NCNN y ESMO [4,31] está establecido, como primera opción (con una recomendación de categoría 1 en las guía NCNN) tras fracaso con tirosinquinasa el uso de nivolumab o cabozantinib. En caso de fracaso a citoquinas está recomendado el uso de pazopanib, sorafenib, sunitinib (sólo en la guía NCNN) y axitinib.

En el protocolo de nuestro hospital está indicado el uso de Everolimus en segunda línea tras el fallo a sunitinib, bevacizumab o sorafenib.

En TABLA 3 incluida en los anexos, podemos observar los diferentes ensayos en fase III para el tratamiento del CCR realizados.

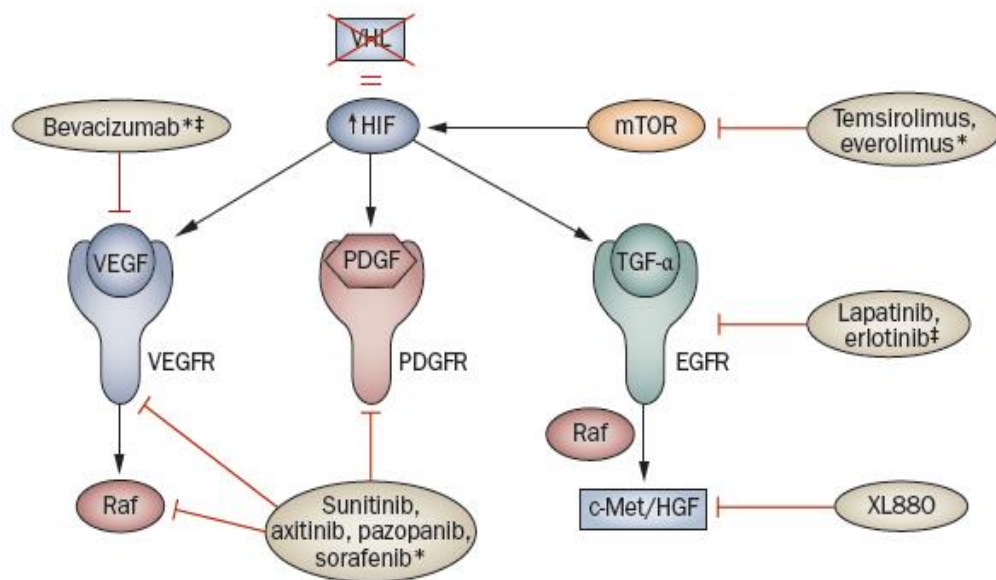
- **Otras líneas de tratamiento**

Hay otros fármacos inhibidores de la angiogénesis con actividad en CCR que están en estos momentos en ensayos clínicos como es el caso del regorafenib, tivozanib y dovitinib [38]. También se están estudiando la combinación de bevacizumab con diferentes fármacos (sunitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus) ya comercializados para el CCRa. Hay otros fármacos como el lapatinib, inhibidor reversible de HER-2 que parece estar relacionado con la supresión tumoral del gen VHL pero con escasos resultados en un estudio fase III realizado [36,41]. También se está

estudiando la utilidad de talidomida combinada con diferentes regímenes de quimioterapia (capecitabina, docetaxel) [41]. Se ha estudiado, también, la aplicación del trasplante alogénico de médula ósea [48] en el CCR con tasas de respuestas del 20-40% aunque la mortalidad relacionada con el trasplante es elevada (10-20%) y las respuestas no suelen durar, otorgando un papel limitado de esta técnica en el tratamiento del CCR.

En la figura 1 podemos ver algunos de los diferentes fármacos de terapia dirigida, ya comentados previamente, y las dianas sobre las que actúan.

Figura 1- Fármacos y las dianas sobre las que actúan.



2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Justificación del estudio

La aparición de nuevos fármacos y sus asociaciones, así como diferentes esquemas de administración, hace necesario la determinación de la efectividad y el perfil de seguridad de los tratamientos actualmente utilizados en la práctica clínica, así como el impacto económico de éstos en el sistema sanitario. De este modo, no solo se contribuye a establecer el lugar en la terapéutica de los tratamientos ya existentes, sino que facilitaría posteriores análisis comparativos con las innovaciones futuras, a medida que éstas se vayan incorporando a los protocolos de tratamiento.

La identificación y validación tanto de factores pronósticos y predictivos como de modelos de clasificación en función de éstos, puede contribuir no sólo en la selección de pacientes en ensayos clínicos sino también en intentar identificar los grupos de pacientes que más se pueden beneficiar de un determinado tratamiento. Todo ello puede proporcionar, además, una mejor información a los pacientes sobre su pronóstico.

3. OBJETIVOS

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es:

- 1- Evaluar y comparar el coste-efectividad de los tratamientos del cáncer de células renales avanzado (CCRa) utilizados como primera línea de elección en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en consonancia con las principales guías de práctica clínica nacionales e internacionales (sunitinib, temsirolimus).

Dentro de los objetivos secundarios se encuentran:

1. Evaluar y comparar el coste-efectividad de los tratamientos de segunda línea utilizados en el HUCA en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado (CCRa).
2. Comparar los modelos de clasificación de los pacientes propuestos en el MSKCC [12], CCF [14], Motzer *et al* en el 2004[13], Escudier *et al* 2007[15], Choueiri *et al* [16], Heng *et al* en 2009[17], Bamias *et al* en 2010[19] y por el modelo utilizado en el ensayo en fase III de temsirolimus por Hudes *et al* [37] cuyas variables están recogidas en la TABLA 4 del anexo.
3. Identificar y valorar en los pacientes tratados en el HUCA la influencia de factores pronósticos y predictivos relacionados con el CCRa identificados en la literatura.
4. Elaborar un modelo de clasificación basado en los factores identificados y compararlo con los modelos ya existentes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

- Diseño
 - Estudio retrospectivo observacional de pacientes con CCRa.
- Pacientes
 - Población de estudio
 - Todos los pacientes tratados en el HUCA de CCRa que cumplan los criterios de inclusión
 - Criterios de inclusión
 - Pacientes con CCRa mayores de 18 años que iniciaron tratamiento sistémico en el HUCA en primera línea entre enero de 2008 y diciembre de 2011.
 - Criterios de exclusión
 - Pacientes que desarrollen previa o durante el seguimiento otras neoplasias avanzadas que requieran quimioterapia o aquellos pacientes con CCRa tratados en primera línea con quimioterapia convencional (terapia no dirigida) por presentar un predominio del componente sarcomatoideo en su histología.
- Variables recogidas
 - Se recogieron las variables relacionadas con la supervivencia, efectividad y modelos de clasificación, todas ellas identificadas en la bibliografía y ya comentadas. Así como también los efectos adversos que a juicio del clínico estaban relacionados con el tratamiento y que condujeron a la suspensión de éste.

- Las variables dependientes recogidas relacionadas con la supervivencia y efectividad fueron la mSG y la mTHP respectivamente.
- El resto de variables, independientes, se recogieron de forma continua, en aquellas que de forma natural fueran susceptibles a ello. Así como también de forma dicotómica en algunas de ellas.
 - Índice de Karnofsky (IK): $<80\%$ *vs* $\geq 80\%$
 - Nivel de Lactato Deshidrogenada (LDH): >1.5 ó 2 LSN *vs* ≤ 1.5 ó 2 LSN
 - Nivel de Hemoglobina (Hb): $<LIN$ *vs* $\geq LIN$
 - Tiempo des de diagnóstico hasta inicio del tratamiento sistémico (TDHT): <1 o 2 años *vs* ≥ 1 o 2 años
 - Sitios de metástasis: ≥ 2 *vs* <2 sitios
 - Metástasis individuales en: pulmón, hígado y ganglios retroperitoneales, cerebro, huesos (si *vs* no para cada uno de los sitios de metástasis)
 - Tiempo desde nefrectomía a enfermedad metastásica: <2 años *vs* ≥ 2 años
 - Fosfatasa alcalina (FA): $>LSN$ ó 100 UI/l *vs* $\leq LSN$ ó ≤ 100 UI/l
 - Nivel de plaquetas (PLAQ): > 300 K/ μ L ó $>LSN$ ó $>400 \times 10^3/l$ *vs* ≤ 300 K/ μ L ó $\leq LSN$ o $\leq 400 \times 10^3/l$
 - Nivel de neutrófilos (NEUT): > 4.5 K/ μ L ó $>LSN$ ó $>7.5 \times 10^3/l$ *vs* ≤ 4.5 K/ μ L ó $\leq LSN$ ó $\leq 7.5 \times 10^3/l$
 - Nivel de Calcio Corregido (CC): < 8.5 ó >10 mg/dL *vs* ≤ 10 ó ≥ 8.5 mg/dL.
 - Hiponatremia (Na): Sodio sérico $< LIN$ *vs* $\geq LIN$

- Número de linfocitos circulantes (LINF): $<1.5 \times 10^3/l$ ó $\geq 1.5 \times 10^3/l$
- Índice de masa corporal (IMC): ≥ 30 vs <30)
- Género (hombre vs mujer)
- Edad (≥ 45 años ó <45 vs >45 ó >41)
- Tiempo hasta progresión (THP) de la primera línea de tratamiento: ≥ 3 ó 6 meses vs <3 ó 6 meses
- Ratio de neutrófilos/linfocitos (>2.7 vs ≤ 2.7)
- Nivel de albúmina basal (ALBU): $>LSN$ vs $\leq LSN$
- Intensidad de la dosis
 - ADI: dosis acumulada recibida dividida por la duración de la terapia en semanas
 - RDI: ADI/dosis prescrita durante la duración del tratamiento. RDI $<50\%$ vs RDI $\geq 50\%$ en el primer mes)
- Histología: células claras vs no-células claras
- Administración de radioterapia previa (si vs no)
- Recogida de datos y fuentes de información
 - Estas variables, las relacionadas con los efectos adversos del tratamiento y con los factores de riesgo o pronóstico se obtendrán de la historia clínica, del registro de tratamientos de quimioterapia de la Unidad de Farmacia Oncológica (programa Oncofarm®), del registro de dispensaciones para pacientes externos (programa Farmatools®) y del Índice Nacional de Defunciones (INDEF) del Instituto Nacional de Estadística.
 - En el caso de las reacciones adversas, éstas se valorarán a partir del “Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, version 3.0.”

- Para determinar el nivel de calcio corregido se utilizará por defecto el establecida por Motzer [calcio corregido = calcio sérico total – 0,707*(albúmina – 3,4)], en caso de no poder obtenerse mediante esta fórmula se comparará el obtenido mediante la fórmula establecida por Motzer [calcio corregido = calcio sérico total – 0,707*(albúmina – 3,4)] con otra fórmula utilizada también en la práctica clínica (proteínas totales*0,676)+4,87]. En caso de encontrarse diferencias significativas entre ambas, se utilizará el calcio corregido por proteínas totales modificado por un adecuado factor de corrección.
- Diseño estadístico
 - El descriptivo de la población a estudio se realizará calculando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. La media y desviaciones o medianas y percentiles para las cuantitativas según se distribuyan normalmente o no, respectivamente. Se analizarán las relaciones entre las variables dependientes y las independientes a partir de test estadísticos. La relación entre las variables dependientes y las independientes se realizó únicamente a partir de test estadísticos para variables con distribución no paramétrica mediante los test de U-Mann Witney o Kruskal Wallis, en dependencia de si la variable es dicotómica o no. Cuando sean cualitativas se calculará el test de la Chi-cuadrado que será corregido por Yates o Fisher para tablas 2x2.
 - Las variables principales utilizadas para la evaluación de la efectividad del tratamiento sistémico serán la mediana del tiempo hasta progresión (mTHP), la mediana de supervivencia global (mSG) y sus respectivos intervalos de confianza del

95% (IC95%). El THP se calculará como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad, en el caso de que sea progresión radiológica, esta será establecida por el radiólogo mediante la evaluación de los TC de control, siempre y cuando fuera posteriormente confirmada por el oncólogo, o hasta la fecha de fallecimiento. La SG se calculará desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa, o en su defecto, hasta la fecha de inicio de tratamiento paliativo. Estas variables (mTHP y mSG) se estimarán mediante el método de Kaplan-Meier y las potenciales diferencias según el tratamiento y según los diferentes niveles de pronóstico, a partir del test de Log Rank. Estas diferencias se considerarán estadísticamente significativas si se asocian a un valor de $p < 0.05$. Para valorar el potencial efecto en la mTHP de los diferentes factores predictivos, en la mSG de los diferentes factores pronósticos y según grupos de pronósticos dependiendo del tipo de tratamiento utilizado, también se analizará mediante las curvas de Kaplan-Meier y con la regresión de Cox uni y multivariante; calculando el Hazard Ratios de cada una de las variables incluidas en el modelo final. Las variables finalmente incluidas en el análisis bivalente serán aquellas que previamente resultarán estadísticamente significativas en el análisis univariante, las posibles variables confusoras y las variables de interés clínico.

- Los puntos de cortes para la categorización de las variables se basarán en lo previamente descrito en la literatura o en los valores normales de los laboratorios del hospital del HUCA.

- Para la elaboración de un modelo de clasificación adaptado a los pacientes tratados en el HUCA, se incluyeron las variables que en el análisis univariante tuvieron un nivel de significación de $p < 0.01$. Posteriormente se redujo a 3 grupos pronósticos a partir del comportamiento observado en las curvas de Kaplan-Meier.
- Comparación de modelos de clasificación
 - La comparación de los diferentes modelos de clasificación expuestos en el apartado de objetivo se realizará mediante el área bajo la curva COR para variables dependientes del tiempo a partir del modelo propuesto por Heagerty [49].
 - Mediante una regresión de Cox, en el que se incluyeron todos los factores de riesgo que influían de forma significativa, seguido de un método de inclusión por pasos con el objetivo de seleccionar las variables realmente importantes
 - En el caso de valores desconocidos que impidan la clasificación del paciente en algún modelo de clasificación concreto se resolverá eliminando ese paciente para el modelo de clasificación afectado.
 - Se tomarán como valor estadísticamente significativo los valores de $p < 0,05$. Para el modelo multivariante $p < 0,20$.
- La evaluación del coste-efectividad según la línea de tratamiento se evaluará en base al incremento del ratio coste-efectividad basado en el coste por año de vida ganado (AVG). El cálculo del coste del tratamiento incluyó el coste del fármaco a PVL (consultado a Septiembre de 2012), el coste de la administración del fármaco en caso de ser necesario (premedicación, sueros en caso de dilución...) y de la dispensación del fármaco.

El coste del tratamiento fue calculado en base a la media del coste del tratamiento hasta la progresión con el fin de considerar no sólo el coste del tratamiento estándar sino también el coste de las reducciones de dosis y de la adherencia.

El cálculo del coste de la administración y/o dispensación se realizó mediante las unidades relativas de valor para cuantificar la cantidad de recursos utilizados junto con el coste por unidad de recurso (basado en la escala salarial del HUCA).

No se tuvieron en cuenta los costes relacionados con el “medical management” del pacientes (coste del TC, monitorización del paciente, análisis sanguíneos...), costes indirectos (ej. Costes relacionados con los eventos adversos) ni los costes por las líneas de tratamiento sucesivas.

La efectividad se basará en los resultados de mSG y mTHP de nuestro grupo de pacientes.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones inherentes a los estudios observacionales que este mismo estudio presenta, se encuentran la imposibilidad de obtener algunos de los datos requeridos de los pacientes. En el caso de valores desconocidos que impidan la clasificación del paciente en algún modelo de clasificación concreto se resolverá eliminando ese paciente para el modelo de clasificación afectado. Otro punto débil es la dificultad para determinar el nivel de calcio corregido debido a que el valor de albúmina no se suele solicitar en las analíticas ordinarias, para solventar este inconveniente se comparará el valor de calcio corregido obtenido mediante la fórmula establecida por *Motzer* [calcio corregido = calcio sérico total – 0,707*(albúmina – 3,4)] en aquellos pacientes que sea posible, con otra fórmula utilizada también en la práctica clínica (proteínas totales*0,676)+4,87] utilizándose el calcio corregido por proteínas totales modificado por un adecuado factor de corrección. Otra limitación que cabe esperar del estudio es que en el momento de finalizar el estudio algunos pacientes continúen con tratamiento de quimioterapia o con tratamiento paliativo lo que podría afectar a la fiabilidad del valor de Supervivencia Global. Así mismo, otra limitación fue que en algunos casos, los pacientes que progresaron a tratamiento con sunitinib en primera línea continuaron con temsirolimus en segunda línea y viceversa. Una última limitación a resaltar es que dada la escasez de información recogida en la historia clínica respecto a las reacciones adversas que motivaron la suspensión de los tratamientos, el grado o gravedad de algunas de ellas ha sido establecida en base al criterio del clínico

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes

Durante el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2011, 94 pacientes iniciaron tratamiento sistémico en primera línea para CCRa en nuestro hospital. De ellos, se desestimaron 5 pacientes para el estudio por desarrollar previa o durante el seguimiento, otras neoplasias oncológicas o hematológicas avanzadas que requirieron tratamiento sistémico y un paciente por administrarle quimioterapia convencional al tener un componente sarcomatoideo en su histología de forma predominante.

Los 88 pacientes restantes presentaron una media de edad de 65.6 años (con un rango que oscila entre los 45 y los 86 años) siendo un 76.1% de ellos hombres (67). La media de índice de Karnofsky (IK) al inicio del tratamiento fue de un 77.8% (con un rango de 50 al 100%).

En la tabla 5 podemos ver la media de edad y de IK según el tratamiento en primera línea.

TABLA 5: Características de la población según 1º Línea			
		Edad	IK
Sut	N	71	69
	Media	65.5	81.5
	Mediana	65.2	80.0
	Mínimo	45.4	50
	Máximo	86.3	100
Tem	N	17	16
	Media	65.9	61.9
	Mediana	65.8	60.0
	Mínimo	46.7	50
	Máximo	79.3	80

El 84.1% (74) de estos pacientes con CCRa presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y al 78.4% (69) se le realizó una nefrectomía previa al inicio del tratamiento sistémico

Con respecto a la histología, el 69.3% (61) presentaban un CCRa de células claras, un 9.1% (8) de tipo papilar, un 10.2% (9) de tipo mixto, un 1.1% (1) de tipo cromóforo y de un 9.1% (8) de los pacientes no se pudo obtener datos de tipo histológico.

5.2. Resultados

71 de los pacientes (80,7%) fueron tratados en primera línea con sunitinib y 17 con temsirolimus. El motivo de fin a la primera línea fue en un 80,7% de los casos por progresión o exitus y en un 10.2% por efectos adversos derivados del tratamiento.

Respecto al abandono del tratamiento en primera o segunda línea por intolerancia o efectos adversos observamos que en los 9 pacientes (11.3%) en tratamiento con sunitinib, los principales efectos adversos fueron: diarrea (4 casos, 5.0%, la mitad de grado II), mucositis (3 casos, 3.8%, un tercio de ellos de grado II) y astenia (6 casos, 6.3%, 1 paciente con grado IV). Así como también neutropenia (1 caso), hipertensión de grado III (1 caso), afectación renal (hipercreatinasa de grado IV, 1 caso) y de una aplasia medular secundaria a una infección (1 caso). En el caso del temsirolimus fueron 3 los pacientes que abandonaron el tratamiento (10%), las principales reacciones adversas fue mucositis (2 casos, 6.7%, uno de ellos de grado III). Otras reacciones adversas fueron anemia grado II (1 caso), hipertrigliceridemia grado III (1 caso), tos irritativa (1 caso) y toxicidad cutánea (1 caso).

En los pacientes tratados con everolimus, 1 paciente abandonó el tratamiento por presentar anemia grado III. En el caso del sorafenib, 3 pacientes abandonaron el tratamiento (17.6%): uno por picores y calambres, otro por sangrados (sin presentar anemia) y el último por toxicidad renal (con elevación de creatinina grado II). Ningún paciente abandonó el tratamiento con axitinib en segunda línea debido a intolerancia o efectos adversos

En la tabla 6 podemos ver la proporción de hombres y mujeres según la primera línea de tratamiento usada

Tabla 6: Distribución por género según primera línea			
		N	%
Sut	Hombre	56	78.9
	Mujer	15	21.1
	Total	71	100.0
Tem	Hombre	11	64.7
	Mujer	6	35.3
	Total	17	100.0

Al 87.3% (62) de los pacientes tratados con sunitinib en primera línea se les realizó pre o post inicio del tratamiento sistémico una nefrectomía, frente al 52.9% (9) de los pacientes tratados con temsirolimus en primera línea.

De los 57 pacientes que progresaron a la primera línea, 7 fueron tratados en segunda línea con axitinib (axi), 5 con everolimus (eve), 7 con pazopanib (pazo), 17 con sorafenib (sora), 9 con sunitinib (sunit) y 13 con temsirolimus (Tem) tal y como se detalla en la tabla 7.

Tabla 7. Distribución de tratamientos en segunda línea							
		Segunda Línea					
		Axi	Eve	Pazo	Sora	Sunit	Tem
Primera Línea	Sunit	7	5	7	17	0	13
	Tem	0	0	0	0	9	0
Total		7	5	7	17	9	13

De los 35 pacientes que pasaron a tercera línea, 2 pacientes fueron tratados con axitinib, 1 con bevacizumab, 5 con dovitinib, 8 con everolimus, 10 con sorafenib, 2 con sunitinib y 7 con temsirolimus.

Al finalizar el seguimiento, hasta Julio de 2013, 68 pacientes habían fallecido (77.3%), 4 estaban con tratamiento paliativo ambulatorio (4.5%), 12 continuaban con tratamiento activo (13.6%) y 4 (4.5%) estaban sólo en observación.

En la tabla 8 podemos ver el número de pacientes que progresaron (eventos) según la primera línea y en la tabla 9 los pacientes que al finalizar el seguimiento fallecieron o estaban en tratamientos paliativos.

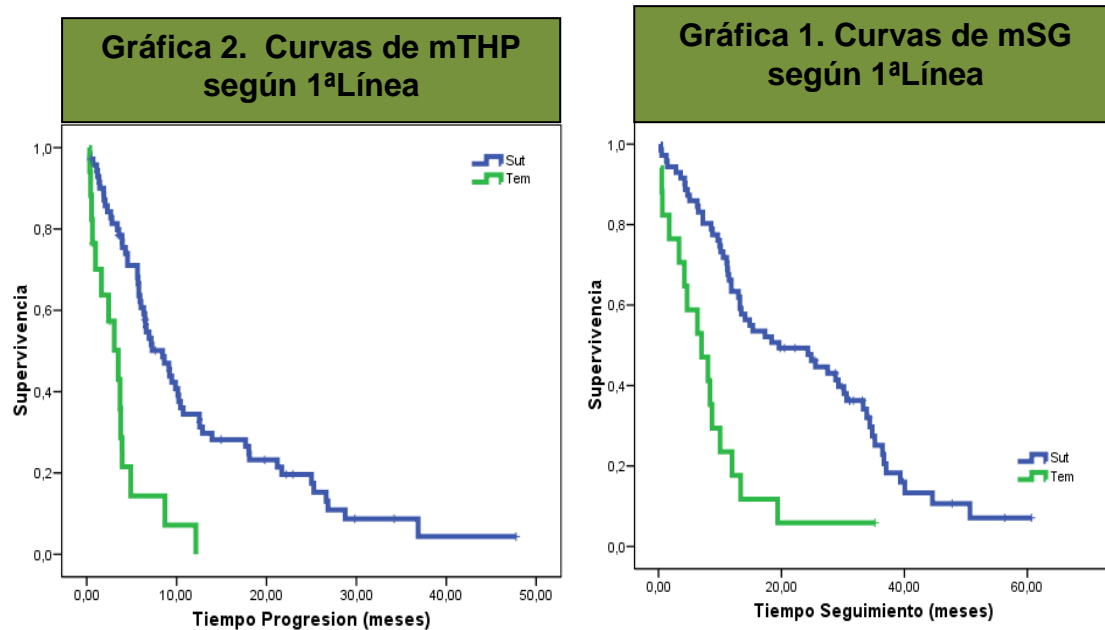
Tabla 8. N° eventos (progresión) según 1ªLínea				
Primera Línea	N° Total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Sunit	71	59	12	16.9%
Tem	17	15	2	11.8%
Total	88	74	14	15.9%

Tabla 9. N° eventos (exitus o paliativos) según 1ªLínea				
Primera Línea	N° Total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Sunit	71	56	15	21.1%
Tem	17	16	1	5.9%
Total	88	72	16	18.2%

Como podemos ver en la Tabla 10, la mediana de tiempo hasta progresión (mTHP) según la primera línea fue de 8.4 meses (IC 95%:5.9-11.0) para sunitinib y de 3.5 meses (IC95%: 1.6-5.4) en el caso de temsirolimus. Siendo la mediana de Supervivencia Global (mSG) de 19.6 meses (IC 95%:8.2-31.0) y de 7.0 (IC 95%: 2.4-11.6) respectivamente. Las diferencias entre los tratamientos en primera línea resultaron ser estadísticamente significativas, tanto en lo que respecta al THP (4.9 meses; $p=0.000$) como en SG (12.6 meses; $p=0.000$)

Tabla 10. Eficacia según primera línea						
	THP		Sig.	SG		Sig.
	Mediana			Mediana		
	Estimación	IC95%		Estimación	IC95%	
Sunit	8.4	5.9-11.0	0.000	19.6	8.2-31.0	0.000
Tem	3.5	1.6-5.4		7.0	2.4-11.6	
Global	6.5	5.2-7.7		13.4	8.3-18.4	

Estos resultados se pueden ver representados en las gráficas 1 y 2



En la tabla 11 podemos ver el número de pacientes que progresaron (eventos) según la segunda línea y en la tabla 12 los pacientes que al finalizar el seguimiento fallecieron o estaban en tratamiento paliativo.

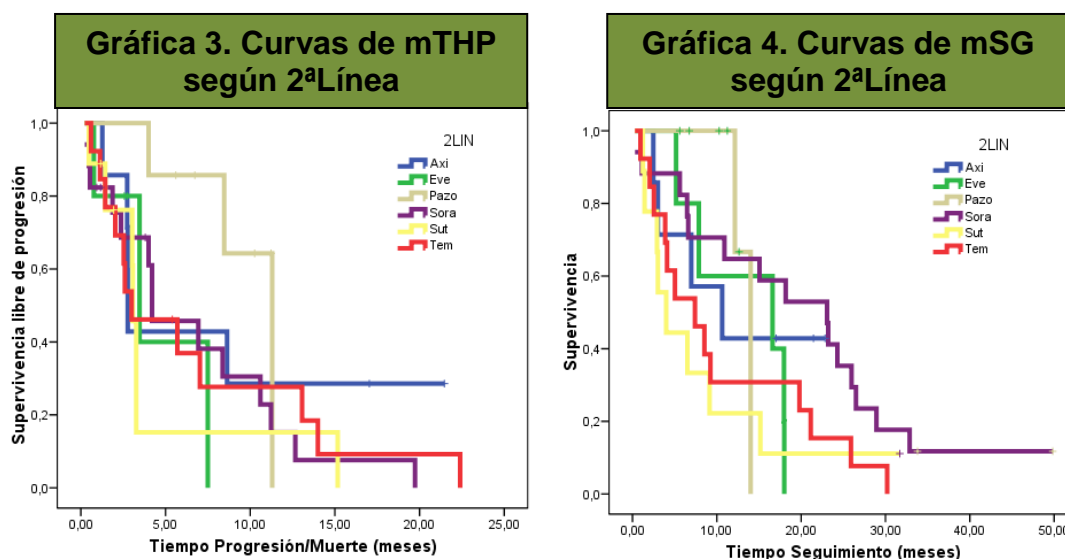
Tabla 11. N° eventos (progresión) según 2ª Línea					
Tratamiento 1ª Línea	Tratamiento 2ª Línea	N° Total	N° eventos	Censurado	
				N°	Porcentaje
Sunit	Axi	7	5	2	28.6%
	Eve	5	3	2	40.0%
	Pazo	7	3	4	57.1%
	Sora	17	14	3	17.6%
	Tem	13	12	1	7.7%
Tem	Sunit	9	7	2	22.2%
Global		58	44	14	24.1%

Tabla 12. N° eventos (exitus o paliativos) según 2ªLínea					
Tratamiento 1ª Línea	Tratamiento 2ª Línea	N° Total	N° eventos	Censurado	
				N°	Porcentaje
Sunit	Axi	7	4	3	42.9%
	Eve	5	5	0	0.0%
	Pazo	7	2	5	71.4%
	Sora	17	15	2	11.8%
	Tem	13	13	0	0.0%
Tem	Sunit	9	8	1	11.1%
Global		58	47	11	19.0%

En la tabla 13 podemos ver el THP y SG según la segunda línea.

Tabla 13. Eficacia según 2ªLínea							
		THP		Sig.	SG		Sig.
		Mediana			Mediana		
1ª Línea	2ªLínea	Estimación	IC95%		Estimación	IC95%	
Sunit	Axi	2.8	2.7-2.8	0.473	10.6	1.2-20.0	0.195
	Eve	3.5	0.0-7.4		16.6	0.0-35.4	
	Pazo	11.3	NA		14.0	NA	
	Sora	4.2	0.9-7.5		23.1	12.1-34.0	
	Tem	3.0	0.0-6.5		7.4	2.2-12.6	
Tem	Sunit	3.1	2.9-3.3		4.0	1.1-6.9	
Global		4.2	1.3-7.1		12.1	5.4-18.8	

Estos resultados se pueden ver representados en las gráficas 3 y 4



La media de coste del tratamiento en base a las dosis recibidas por los pacientes que concluyeron su tratamiento, incluyendo el coste de administración y dispensación, hasta el final del seguimiento fue en el caso del temsirolimus de 6,469.4 euros (6,255.3 euros del fármaco más 214.1 euros de la administración/dispensación) en primera línea y de 11,911.0 (11,499.3 euros del fármaco más 411.7 euros de la administración/dispensación) en segunda línea. En el caso del sunitinib, el coste fue de 18,236.3 euros en primera línea (18,219.8 euros del fármaco más 16.5 euros de la administración/dispensación) y de 8,290.9 euros (8,279.1 euros del fármaco más 11.8 euros de la administración/dispensación) en segunda línea. Para el sorafenib en segunda línea, este coste fue de 9,674.8 euros (9,659.1 euros del fármaco más 15.7 euros de la administración/dispensación) y de 23,250.1 euros (23,224.7 euros del fármaco más 25.4 euros de la administración/dispensación) para el pazopanib. En el caso del Everolimus, el coste fue de 7,977.7 euros (7,965.2 euros del fármaco más 12.5 euros de la administración/dispensación) Al ser el axitinib un medicamento no comercializado, no pudimos calcular el coste del tratamiento.

El coste-efectividad incremental del sunitinib respecto al temsirolimus en primera línea calculado sin ajustar por la calidad de vida fue de 11,206.6 € por año de vida ganado. El coste-efectividad incremental hasta progresión del sunitinib respecto al temsirolimus en primera línea sin ajustar por la calidad de vida fue de 2,401.4 euros por mes libre de progresión.

Tabla 14. Coste-efectividad de los tratamientos en 1ªLínea		
	sunitinib	temsirolimus
Coste ciclo*	4,723.5	5,438.64
Coste medio real por paciente**	18,236.3	6,469.4
mSG (meses)	19.6	7.0
mTHP (meses)	8.4	3.5
CEI/mes libre de progresión***	2,401.4 €	Referencia
CEI**** de supervivencia	933.9 €	Referencia
Coste por Año de vida Ganado	11,206.6 €	Referencia
*Coste calculado en base al PVL (ciclo calculado de 6 semanas) incluyendo coste de administración/dispensación		
**Coste medio por paciente que finalizó el tratamiento basado en las dosis recibidas.		
***CEI: coste de eficacia incremental basado en el coste medio real por paciente		

En el caso de la segunda línea, como se puede ver en la siguiente tabla, el coste por mes de vida sin progresión fue de 2,674.5 euros para el temsirolimus, de 3,970.3 euros para el sunitinib; 2,303.5 euros para el sorafenib, 2,057.5 euros para el pazopanib y de 2,279.3 euros en el caso del everolimus. No pudiéndose calcular en el caso del axitinib por carecer del coste de tratamiento. Tampoco se calculó el coste incremental por mes libre de progresión o de supervivencia puesto que no había diferencias estadísticamente significativas en la mTHP ni en la mSG.

Tabla 15. Coste-efectividad de los tratamientos en 2ªLínea					
	Sunit	Tem	Eve	Pazo	Sora
Coste ciclo*	4,723.5	5,438.64	4638.5	3,907.2	5,342.8
Coste medio real por paciente**	8,290.9	11,910.9	7,977.6	23,250.1	9,674.9

mSG (meses)	4.0	7.4	16.6	14.0	23.1
mTHP (meses)	3.1	3.0	3.5	11.3	4.2
Coste/mes hasta progresión***	2,674.5	3,970.3	2,279.3	2,057.5	2,303.5
Coste por año vida ganado (AVG) ***	24,872.7	19,315.0	5,766.9	19,928.7	5,025.9
<p>*Coste ciclo calculado en base al PVL (ciclo calculado de 6 semanas) incluyendo coste de administración/dispensación</p> <p>**Coste medio por paciente que finalizó el tratamiento basado en las dosis recibidas.</p> <p>***: coste basado en el Coste medio real por paciente</p>					

Del conjunto de variables analizadas de forma individual para valorar su influencia en la supervivencia, ya detalladas en el apartado de metodología, las siguientes variables dicotómicas presentaron una influencia estadísticamente significativa en la supervivencia global: nefrectomía previo al inicio del tratamiento sistémico (NEFRE), fecha desde el diagnóstico al inicio de tratamiento inferior a 1 año (TDHT<1), Índice de Karnofsky inferior a 80 (IK80), niveles de LDH superiores a 1,5 veces el LSN (LDH>LSN), Hb inferior al LIN (Hb<LIN), Niveles de Albúmina inferior al LIN (ALBU), histología de células no claras, histología con rasgos sarcomatoideos, niveles de Fosfatasa Alcalina superiores al LSN (FAlc), niveles de fosfatasa alcalina superior a 100 U/L, niveles de plaquetas superiores al LSN, a 300 K/ μ L o 400 K/ μ L, niveles de neutrófilos superior o igual a 1.5 veces el LSN o a 7.5 K/ μ L, metástasis pulmonares, óseas y si presentan 2 o más sitios de metástasis (según los que resultaron estadísticamente significativos valorados de forma individual en los diferentes modelos de CCF, Escudier, Bamias y una más amplia que incluye cualquier lugar de metástasis que hemos denominado NMetas), Ratio de neutrófilos/linfocitos superior a 2,7 (N/L), Leucocitos >LSN, THT inferior o igual a 6 meses. Asimismo, la mayoría de las

variables cuantitativas correspondientes a estas resultaron también significativas. En el caso de la densidad de dosis recibida (RDI), niveles de calcio corregido y del nivel de sodio, la variable de forma cuantitativa también resultó significativa, pero no así la variable dicotómica establecida. En la siguiente tabla podemos observar la influencia en la supervivencia global de estas variables dicotómicas con un nivel de significancia inferior a 0.05

Tabla 16. Variables dicotómicas con influencia en la SG				
	Sig.	Exp(B)	IC95% para Exp(B)	
			Inferior	Superior
NEFRE	0.000	0.317	0.185	0.546
TDHT<1	0.016	1.803	1.115	2.916
IK80	0.000	2.656	1.611	4.379
LDH>1.5xLSN	0.035	3.674	1.098	12.285
Hb<LIN	0.001	2.605	1.500	4.526
ALBU<LIN	0.000	5.842	2.404	14.194
Histología cel. no-clara	0.019	1.926	1.116	3.325
Rasgos sarcomatoideos	0.025	2.348	1.115	4.945
FAlc>LSN	0.000	4.169	2.265	7.673
FAlc>100	0.050	1.673	1.000	2.800
PlaQ>300K/mcL	0.000	2.951	1.693	5.144
PlaQ>400K/mcL	0.000	4.148	2.121	8.112
PlaQ>LSN	0.000	3.735	1.884	7.403
Neut>LSN	0.001	2.767	1.485	5.153
Neut>7.5	0.005	2.486	1.320	4.682
Met_Pulm	0.036	1.742	1.037	2.925
Met_Óseas	0.004	2.141	1.284	3.572
Nmetas-CCF	0.046	1.731	1.010	2.967
Nmetas	0.004	1.997	1.243	3.209
Nmetas-Escudier	0.001	2.232	1.376	3.621
Nmetas-Bamias	0.001	2.189	1.366	3.509
Neut/Linf>2,7	0.006	2.162	1.241	3.767
Leuc>LSN	0.027	1.924	1.078	3.431
FR_THP>6 meses	0.001	2.874	1.561	5.290

Como podemos observar en la tabla 17, el conjunto de variables dicotómicas con influencia en el THP fueron: edad de inicio inferior a 41

años, nefrectomía previo al inicio del tratamiento sistémico, Índice de Karnofsky inferior a 80, Hb inferior al LIN, Albúmina inferior al LIN, histología cromóforo o histología mixta, FAlc superior al LSN, neutrófilos superior al LSN o a 7.5 K/ μ L, presencia de metástasis óseas, presencia de metástasis en SNC, 2 o más metástasis Escudier o Bamias, linfocitos superior a 1.5 K/ μ L, ratio de neutrófilos/linfocitos igual o superior a 2.7. Así como también la mayoría de sus respectivas variables cuantitativas, además del nivel de leucocitos y de densidad de dosis que solo resultaron estadísticamente significativas al valorarla de forma cuantitativa.

Tabla 17. Variables dicotómicas con influencia en la THP				
	Sig.	Exp(B)	IC95% para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Edad<41 años	0.015	13.918	1.675	115.622
NEFRE	0.005	0.467	0.276	0.792
IK<80	0.007	1.943	1.201	3.142
Hb<LIN	0.010	2.018	1.184	3.441
ALBU<LIN	0.005	3.170	1.409	7.130
FAlc>LSN	0.002	2.391	1.382	4.135
Neut>LSN	0.013	2.211	1.186	4.123
Neut>7.5	0.022	2.113	1.114	4.009
Met_Óseas	0.033	1.738	1.046	2.888
Met_SNC	0.002	7.210	2.118	24.548
Nmetas-Escudier	0.036	1.679	1.035	2.726
Nmetas-Bamias	0.032	1.684	1.047	2.707
Neut/Linf>2,7	0.026	1.816	1.074	3.073
Linfocitos>1.5	0.023	0.552	0.330	0.923

Algunas variables tanto en el caso de la SG como del THP resultaron no estadísticamente significativas por un escaso margen (ej. metástasis en SNC en la SG, nivel de neutrófilos superior a 4.5 K/ μ L en el THP...)

Ajustando el efecto del tratamiento en los pacientes por las principales variables descriptivas (sexo y edad) y por las variables que reflejaron una

influencia estadísticamente significativa en la Supervivencia Global [IK, Hb y nº de metástasis(Nmetas)] y en el THP [IK, Hb, fecha entre inicio del tratamiento diagnóstico inferior a 1 año, nº de metástasis(Nmetas)] observamos que no hay diferencias significativas según la primera línea ni en la SG ($p=0.782$; $\text{Exp}(B)=0.889$) ni en el THP ($p=0,145$; $\text{Exp}(B)=1.872$). Sin embargo, en el caso del THP, a pesar de resultar estadísticamente no significativo no encontramos ningún modelo en el que el efecto del tratamiento desaparezca del todo.

En la siguiente tabla podemos observar la distribución de los pacientes según los diferentes modelos de clasificación, así como también la distribución según la primera línea en los modelos del MSKCC, Hudes y Heng.

Tabla 18. Distribución de los pacientes según los diferentes modelos de clasificación

		Buen Pronóstico	Pronóstico Intermedio	Mal Pronóstico	Total	
Modelo MSKCC	Sunit	18 (33.3%)	27 (50%)	9 (16,7%)	54	
	Tem	0 (0%)	1 (7.1%)	13 (92.9%)	14	
	Total	18 (26.5%)	28 (41.2%)	22 (32.4%)	68	
Modelo CCF	Total	31 (44.3%)	14 (20.0%)	25 (35.7%)	70	
Modelo Hudes	Sunit	25 (44.6%)	12 (21.4%)	19 (33.9%)	56	
	Tem	0 (0%)	0 (0%)	16 (100%)	16	
	Total	25 (34.7%)	12(16.7%)	35 (48.6%)	72	
Modelo Motzer 2004	Total	24 (35.8%)	17 (25.4%)	26 (38.8%)	67	
Modelo Choueiri	Total	21 (31.3%)	25 (37.3)	21 (31.3%)	67	
Modelo Heng	Sunit	18 (34.6%)	22 (42.3%)	12 (23.1%)	52	
	Tem	0 (0%)	1 (7.1%)	13 (92.9%)	14	
	Total	18 (27.3%)	23 (34.8%)	25 (37.9%)	66	
Modelo Escudier		Buen Pronóstico	Pronóstico Intermedio -bajo	Pronóstico Intermedio-alto	Mal Pronóstico	Total
	Sunit	9 (16.4%)	24 (43.6%)	16 (29.1%)	6 (10.9%)	55
	Tem	0 (0%)	5 (35.7%)	0 (0%)	9 (64.3%)	14
	Total	9 (13.0%)	29 (42.0%)	16 (23.2%)	15 (21.7%)	69
Modelo Bamias		Buen Pronóstico		Mal Pronóstico		Total
	Total	49 (57%)		37 (43.0%)		86

En la siguiente tabla se puede observar la SG y THP de los pacientes según el grupo pronóstico de los diferentes modelos de clasificación y además ajustado según la primera línea en los modelos de MSKCC, Hudes y Heng.

Tabla 19. THP y SG en los diferentes modelos de clasificación					
			Buen Pronóstico	Pronóstico Intermedio	Mal Pronóstico
Modelo MSKCC	THP	Sunit	10.4	6.0	3.4
		Tem	-	2.4	3.1
		Total	10.4	6.0	3.4
	SG	Sunit	34.4	13.2	11.1
		Tem	-	12.0	6.3
		Total	34.4	13.2	6.3
Modelo CCF	THP	Total	12.5	5.6	3.8
	SG	Total	36.4	13.2	8.4
Modelo Hudes	THP	Sunit	10.4	5.9	5.8
		Tem	-	-	3.1
		Total	10.4	5.9	3.8
	SG	Sunit	34.4	13.0	11.2
		Tem	-	-	8.0
		Total	34.4	13.0	8.7
Modelo Motzer 2004	THP	Total	10.4	5.9	3.5
	SG	Total	34.4	13.2	8.4
Modelo Choueiri	THP	Total	9.2	6.3	3.9
	SG	Total	34.4	19.4	8.4
Modelo Heng	THP	Sunit	10.4	6.5	2.7
		Tem	-	2.4	3.1
		Total	10.4	6.5	2.8
	SG	Sunit	34.4	14.8	6.3
		Tem	-	12.0	6.3
		Total	34.4	13.5	6.3

Modelo Escudier			Buen Pronóstico	Pronóstico Intermedio -bajo	Pronóstico Intermedio-alto	Mal Pronóstico
	THP	Total	9.2	10.1	6.3	3.4
	SG	Total	NA	30.6	13.0	6.3
Modelo Bamias			Buen Pronóstico		Mal Pronóstico	
	THP	Total	8.6		3.5	
	SG	Total	30.6		8.0	

En la siguiente tabla podemos observar la influencia según el grupo pronóstico de los diferentes modelos de clasificación en el THP y SG. Podemos comprobar que las diferencias encontradas en los diferentes modelos se fundamentan principalmente en el grupo de mal pronóstico.

Tabla 20. Influencia de los diferentes modelos de clasificación en THP y SG

			Sig.	Exp(B)	IC95%
Modelo MSKCC	THP	Total	0.003		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.213	1.523	0.785 – 2.952
		Buen Pronóstico- Malo	0.001	3.274	1.609 – 6.659
	SG	Total	0.000		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.024	2.499	1.127 - 5.539
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	6.050	2.605 – 14.049
Modelo CCF	THP	Total	0.009		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.159	1.712	0.814 – 3.508
		Buen Pronóstico- Malo	0.002	2.506	1.298 – 4.103
	SG	Total	0.000		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.006	2.944	1.363 – 6.356
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	5.556	2.785 – 11.086
Modelo Hudes	THP	Total	0.004		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.724	1.159	0.511 – 2.682
		Buen Pronóstico- Malo	0.002	2.461	1.402 – 4.319

	SG	Total	0.000			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.073	2.093	0.933 – 4.693	
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	4.743	2.461 – 9.141	
Modelo Motzer 2004	THP	Total	0.002			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.367	1.384	0.683 - 2.801	
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	3.038	1.626 – 5.675	
	SG	Total	0.000			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.028	2.282	1.095 – 4.755	
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	4.987	2.467 - 10.080	
Modelo Choueiri	THP	Total	0.083			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.124	1.654	0.871 – 3.142	
		Buen Pronóstico- Malo	0.029	2.139	1.082- 4.228	
	SG	Total	0.002			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.232	1.509	0.769 – 2.961	
		Buen Pronóstico- Malo	0.001	3.445	1.668 – 7.116	
Modelo Heng	THP	Total	0.001			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.230	1.525	0.766 – 3.037	
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	3.660	1.819 – 7.364	
	SG	Total	0.000			
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.049	2.272	1.003 -5.146	
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	6.681	2.905 – 15.365	
Modelo Escudier	THP			Sig.	Exp(B)	IC95%
		Total		0.008		
		Buen Pronóstico-Intermedio Bajo		0.372	1.512	0.610 - 3.748
		Buen pronóstico- Intermedio Alto		0.224	1.819	0.694 -4.767
	SG	Buen Pronóstico- Malo		0.004	4.213	1.576-11.264
		Total		0.000		
		Buen Pronóstico-Intermedio Bajo		0.739	1.200	0.410 –3.541
		Buen Pronóstico- Intermedio Alto		0.047	3.137	1.013 –9.712
		Buen Pronóstico- Malo	0.000	10.534	3.258-34.056	
Modelo Bamias			Sig.	Exp(B)	IC95%	
	THP	Buen Pronóstico-Malo	0.000	2.435	1.511 – 3.926	

	SG	Buen Pronóstico-Malo	0.000	4.102	2.407 – 6.990
--	----	----------------------	-------	-------	---------------

En la siguiente, podemos observar influencia según el grupo pronóstico de los diferentes modelos de clasificación en el THP y SG ajustado por primera línea.

Tabla 21. Influencia de los diferentes modelos de clasificación en THP y SG ajustado a la 1ª Línea

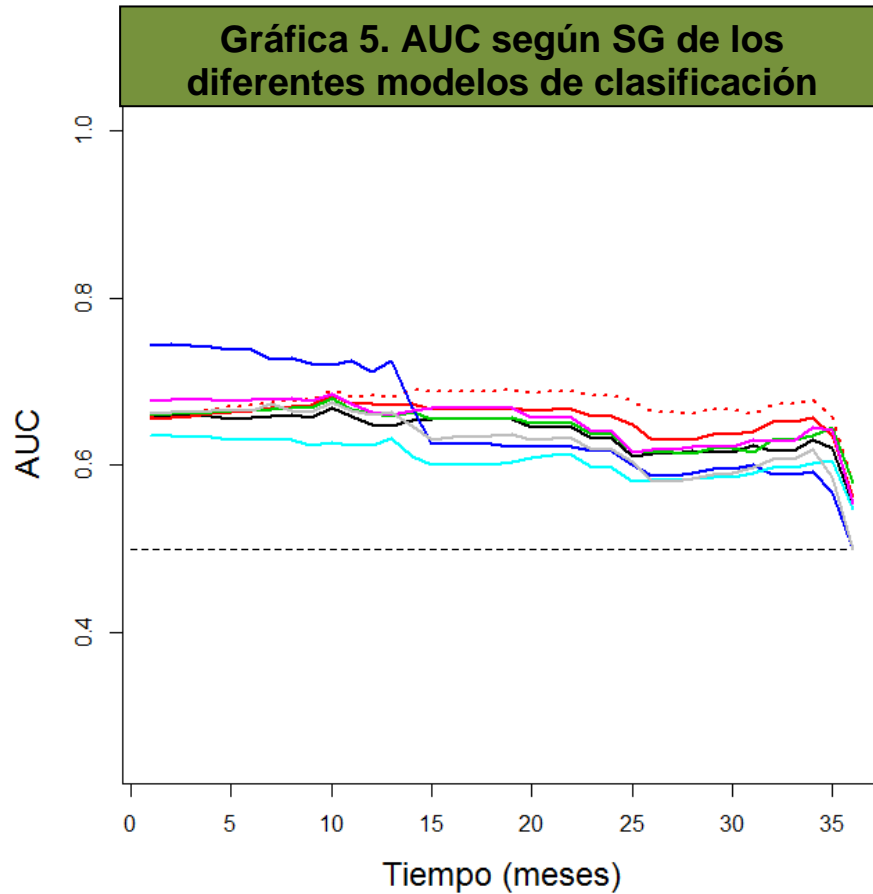
			Sig.	Exp(B)	IC95%
Modelo MSKCC	THP	Modelo MSKCC	0.220		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.213	1.523	0.785 – 2.953
		Buen Pronóstico – Malo	0.095	2.118	0.878 – 5.109
		Primera Línea	0.039	2.610	1.048 – 6.503
	SG	Modelo MSKCC	0.004		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.025	2.487	1.122 – 5.515
		Buen Pronóstico – Malo	0.001	5.347	1.988 – 14.382
		Primera Línea	0.628	1.233	0.528 – 2.880
Modelo Hudes	THP	Modelo Hudes	0.144		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.715	1.165	0.514 – 2.641
		Buen Pronóstico – Malo	0.053	1.872	0.992 – 3.533
		Primera Línea	0.014	2.498	1.206 – 5.173
	SG	Modelo Hudes	0.000		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.073	2.095	0.934 – 4.698
		Buen Pronóstico – Malo	0.000	4.293	2.058 – 8.732
Modelo Heng	THP	Modelo Heng	0.059		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.231	1.524	0.765 – 3.306
		Buen Pronóstico – Malo	0.017	2.680	1.191 – 6.031
		Primera Línea	0.062	2.224	0.960 – 5.155
	SG	Modelo Heng	0.000		
		Buen Pronóstico-Intermedio	0.050	2.268	1.001 – 5.138
		Buen Pronóstico – Malo	0.000	6.416	2.504 – 16.441
		Primera Línea	0.854	1.077	0.488 – 2.377

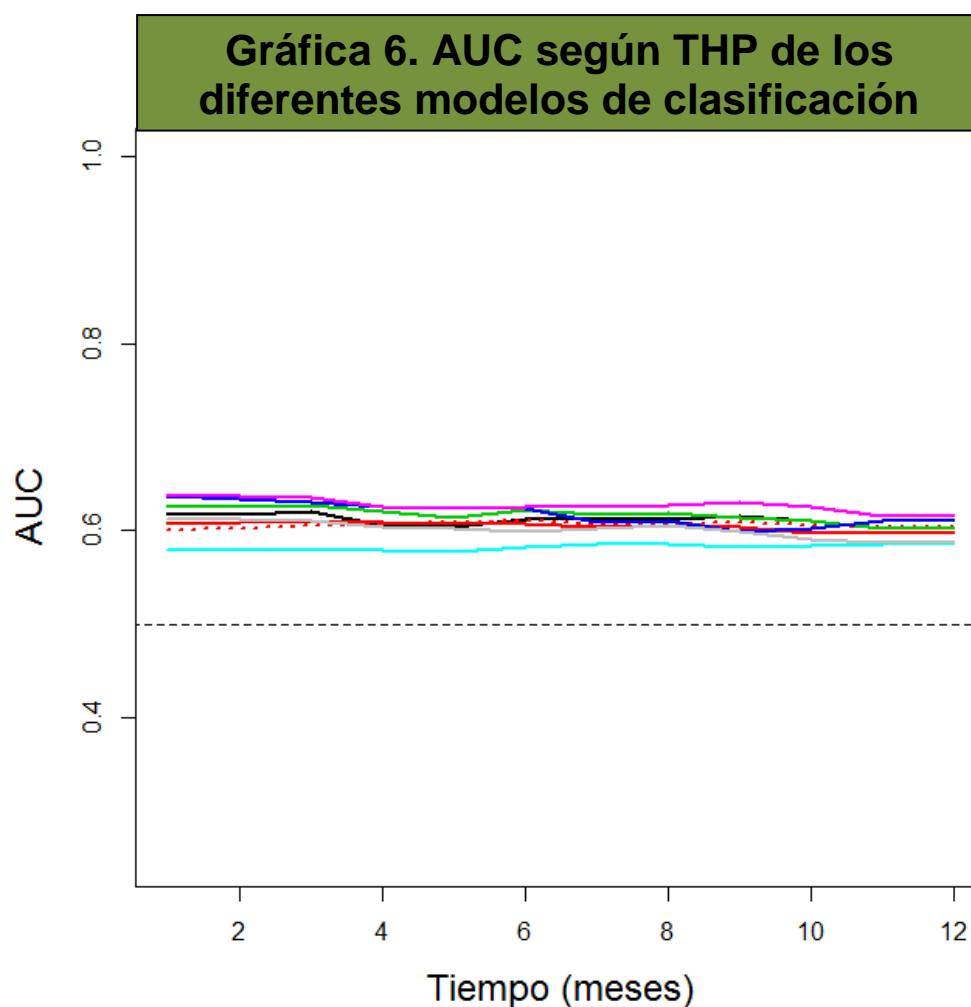
Al ajustar el THP según la primera línea por los modelos más utilizados en los ensayos y recogidos en las diferentes guías (MSKCC y Heng) así como por el modelo de Hudes, que es el utilizado en el ensayo pivotal de temsirolimus, observamos que ninguno mantenía las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pronóstico, y solo en el modelo de Heng se observaban diferencias significativas en el grupo de mal pronóstico [$p=0.017$; $\exp(B)=2.7$]. Respecto al efecto del tratamiento en el THP según primera línea, tanto el modelo de MSKCC [$p=0.039$; $\exp(B)=2.6$] como el modelo de Hudes [$p=0.014$; $\exp(B)=2.498$] mantienen una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos no así el modelo de Heng [$p=0.062$; $\exp(B)=2.2$]. Respecto a la SG ajustado según primera línea, observamos que todos los modelos mantienen las diferencias estadísticamente significativas y que no hay diferencias significativas entre los tratamientos en primera línea en ningún modelo.

En cuanto a la comparación de los diferentes modelos de clasificación en base a su capacidad predictiva de SG, observamos que los modelos de Hudes, CCF y Heng tienen un mejor valor predictivo a largo plazo, y el modelo de Escudier es bastante mejor a corto plazo (mortalidad en un año), seguido del modelo de Heng. Al comparar los diferentes modelos en base a su capacidad predictiva de THP, observamos que todos los modelos presentan un bajo valor predictivo y similar, siendo ligeramente mejor el modelo de Heng.

En la tabla 22 y en las gráficas 5 y 6, podemos observar el promedio de AUC en relación a la SG y THP.

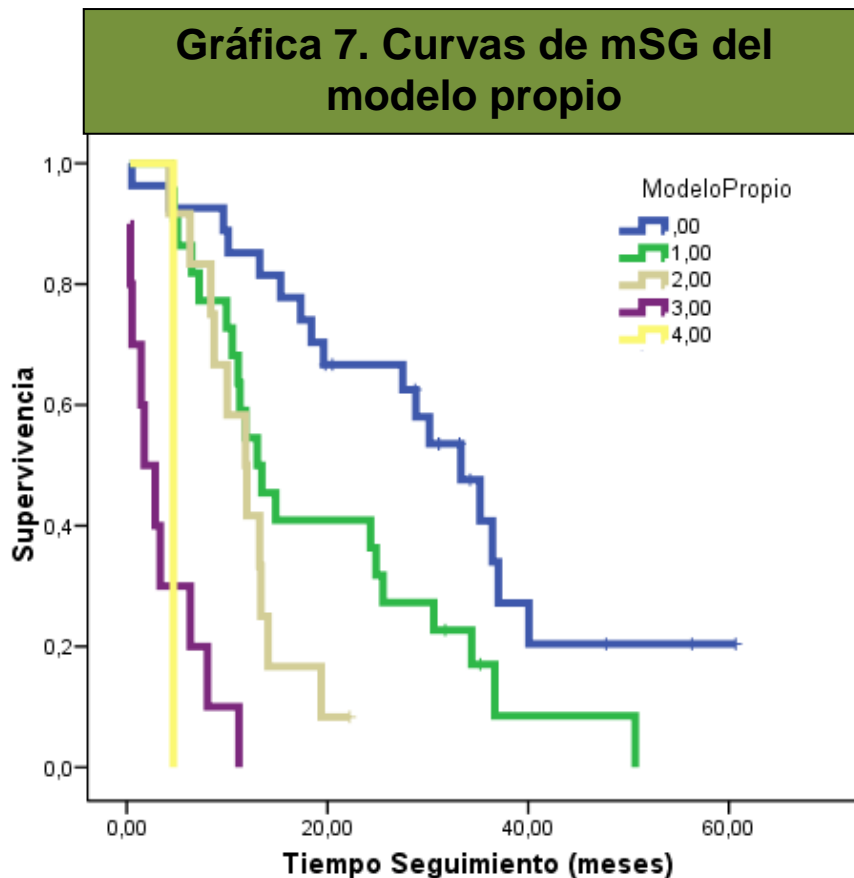
Tabla 22. Capacidad predictiva y pronóstica de los diferentes modelos de clasificación			
		AUC	Identificador
Modelo MSKCC	SG	0.640	Negro
	THP	0.611	
Modelo CCF	SG	0.674	Rojo a trazos
	THP	0.606	
Modelo Hudes	SG	0.656	Rojo continuo
	THP	0.604	
Modelo Motzer_2004	SG	0.646	Verde
	THP	0.617	
Modelo Escudier	SG	0.650	Azul continuo
	THP	0.618	
Modelo Choueiri	SG	0.608	Azul celeste
	THP	0.582	
Modelo Heng	SG	0.653	Rosa
	THP	0.627	
Modelo Bamias	SG	0.629	Gris continuo
	THP	0.601	





Como se puede observar en la siguiente tabla, a partir de las variables que de forma univariante presentaron una influencia significativa en la SG, se incluyeron las siguientes variables en el análisis multivariante: nefrectomía previa al inicio del tratamiento sistémico, índice de karnofsky inferior a 80, nivel de plaquetas superior a 400 K/ μ L y 2 o más metástasis (localización pulmonar, hepática, hueso y ganglios retroperitoneales).

Tabla 23. Modelo pronóstico propio					
	B	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
NEFRE	-0.903	0.006	0.405	0.213	0.770
FR_IK	0.874	0.005	2.396	1.311	4.380
FR_Plaq2	1.154	0.002	3.171	1.548	6.499
FR_NmetasEscudier	0.902	0.001	2.465	1.415	4.297

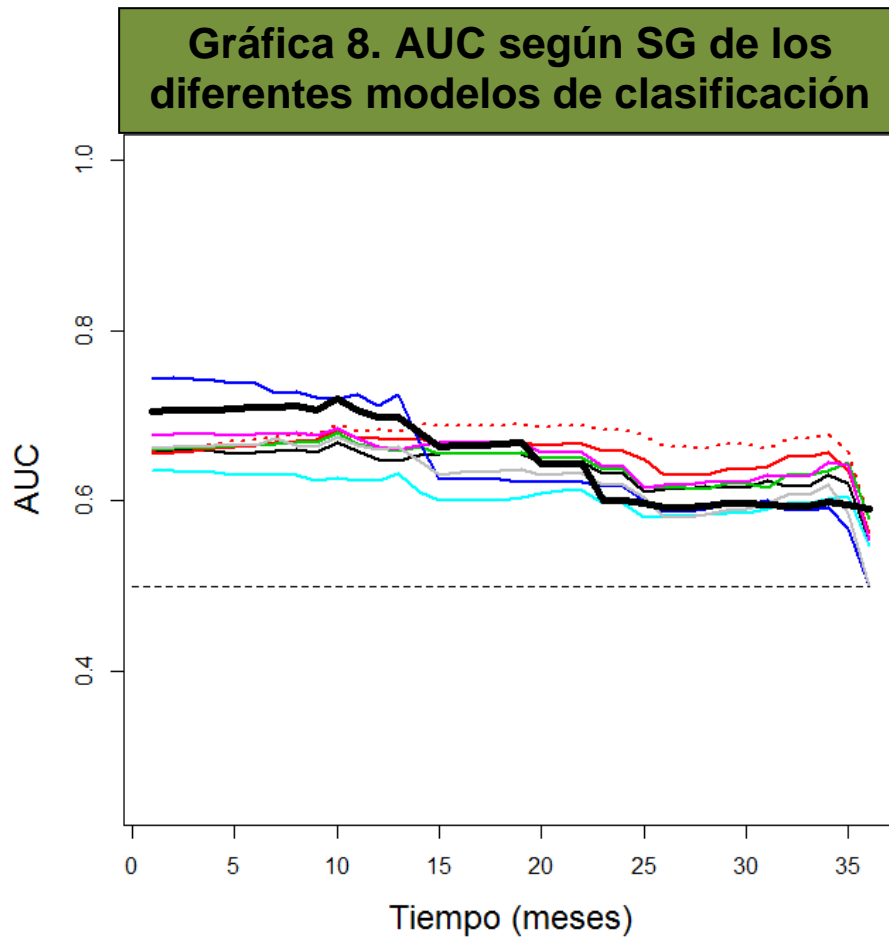


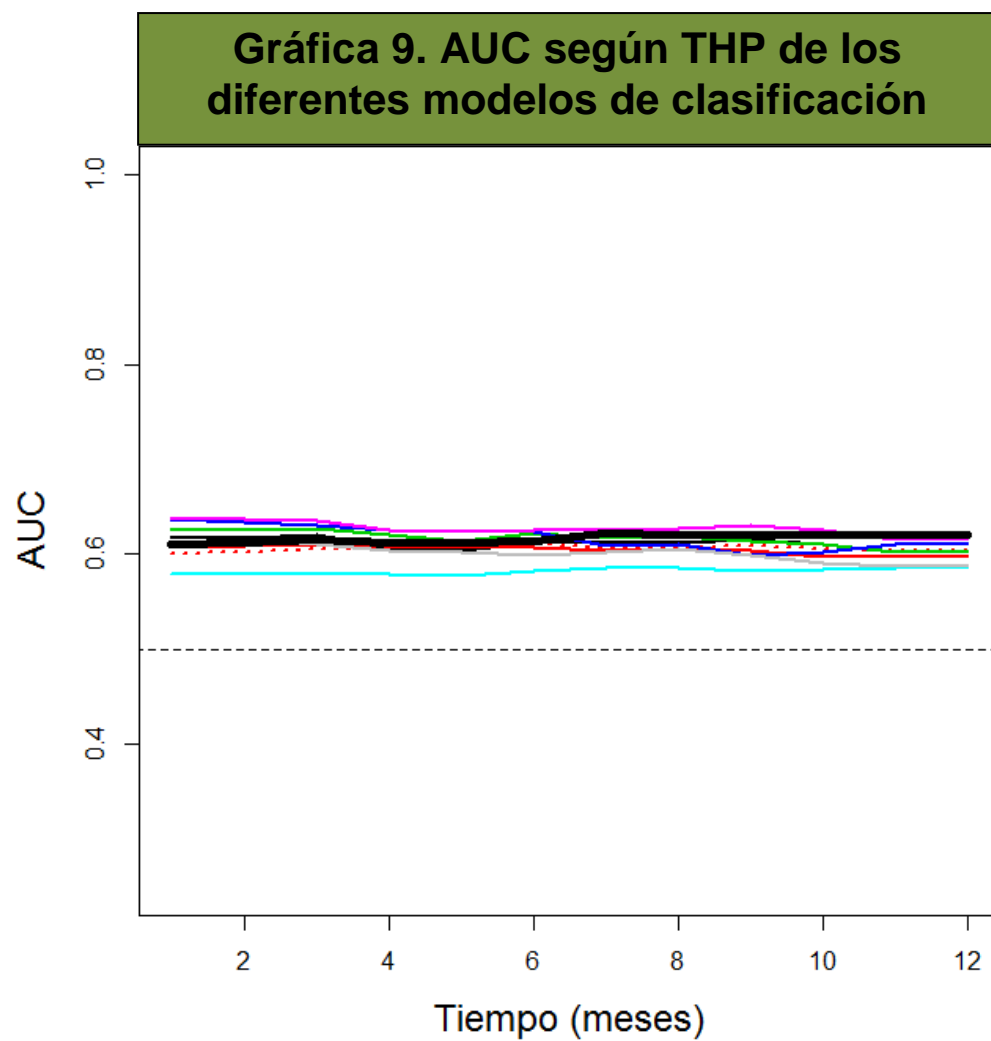
De forma visual ajustamos el modelo en 3 grupos, grupo de buen pronóstico sin ningún factor de riesgo (2 pacientes, 2.4 %), grupo intermedio con 1 o 2 factores de riesgo (68 pacientes, 81.9%) y grupo de mal pronóstico con más de 2 factores de riesgo (13 pacientes, 15.7%). En la tabla 24, podemos observar la mSG y la mTHP del modelo propio

Tabla 24. THP y SG del modelo propio según el grupo pronóstico					
		Global	Buen Pronóstico	Pronóstico Intermedio	Mal Pronóstico
Modelo Propio	THP	6.3	10.2	6.3	1.4
	SG	13.4	33.3	12.0	2.8

Este nuevo modelo presentaba una AUC promedio de 0.654, presentando una mejor predicción a corto plazo comparado con el resto de modelos exceptuando el modelo de Escudier, pero peor que la mayoría en la predicción a largo plazo. Respecto a la capacidad de predicción del THP,

nuestro modelo presenta una AUC de 0.617, similar a la mayoría de los modelos presentes en la bibliografía. En la gráfica 8 y 9 podemos observar la comparación del modelo propio (línea negra gruesa) con los modelos publicados.





6. DISCUSIÓN

Discusión

Si comparamos las características de los pacientes incluidos en nuestro trabajo con las observadas en la bibliografía [1] observamos que la media de edad es similar (65.5 vs 60-70 años), así como la predominancia (76,1%) del género masculino (2:1). La histología más frecuente fue de células claras (69.3%), seguida de la papilar (9.1%) y del cromóforo (1.1%). Siendo la proporción de histología inferior a la recogida en la bibliografía (75-90%, 10-15% y 4-5% respectivamente) [1,4,5,9] especialmente en el caso de la histología cromófoba. Todo ello motivado quizás, por la gran proporción de histologías mixtas sin una histología predominante (10.2%) o a la proporción de pacientes en los que no se pudo obtener datos de anatomía patológica (10.2%). La proporción de pacientes con rasgos sarcomatoideos en su histología (4.5 %) se encuentra en la proporción reflejada en la bibliografía (0.7-13.2%)[50]. Según la bibliografía, los lugares más comunes de metástasis individuales en los pacientes con CCR son los pulmones, nódulos linfáticos, huesos, cerebro, hígado y glándula adrenal [4]. En el grupo de pacientes estudiado, la proporción de metástasis a distancia resultó algo inferior a la establecida en la bibliografía [51] tanto en el caso de las metástasis pulmonares (63.6% vs 76%) como en las hepáticas (10.2% vs 41%), óseas (27.3% vs 42%) y del cerebro (3.4% vs 11%).

Además de las limitaciones características de los estudios observacionales, el principal punto débil de este trabajo es el bajo número de fallecimientos recogidos en el estudio (68, 77.3%). Esto puede ser debido, en parte, a un insuficiente tiempo de seguimiento de los pacientes, pero también a que algunos pacientes al pasar a cuidados paliativos (4, 4.5%), que en nuestra comunidad autónoma se realizan o bien de forma ambulatoria o bien en otro centro, se les puede llegar a perder el

seguimiento y la obtención de su fecha de fallecimiento. Por otro lado, al considerar en la SG como evento no solo a los pacientes fallecidos sino a los pacientes que, en cuidados paliativos, puede haberse visto ligeramente afectada la fiabilidad de ésta. Aun incluyendo a los pacientes en tratamiento paliativo, pero, el número de eventos fue algo bajo (n=72, 81.8%). Otro punto débil del estudio se debe a que no hubiera suficiente tiempo entre la última fecha de recogida de inicio de tratamiento de algunos pacientes y el último seguimiento para que estos pacientes progresaran a las diferentes líneas de tratamiento. Así como también la importante variabilidad en la elección de tratamiento a partir de la segunda línea que unido al discreto tamaño muestral dificultó las comparaciones según la segunda línea utilizada. Así mismo, en segunda línea en algunos casos los pacientes que iniciaron tratamiento en primera línea con sunitinib continuaron en segunda línea con temsirolimus y viceversa. Finalmente, otro punto débil puede ser debida a que no en todos los casos se pudo obtener el nivel de calcio corregido a partir de la albúmina por falta de esta y que en esos casos se utilizara una aproximación a partir de los niveles de proteína plasmática.

En nuestro estudio hubo 71 pacientes (80.9% del total) tratados con sunitinib en primera línea. De éstos, 9 pacientes (12.7%) abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos, lo que supuso una menor proporción comparado con el ensayo pivotal de Motzer *et al* (19%) [34], aunque superior al ensayo de Gore (8%) [35] con las mismas principales causas (diarrea, mucositis y astenia) en todos ellos. Respecto a la efectividad, comparando nuestros resultados con los publicados, comprobamos que nuestro estudio presenta una mediana de THP [8.4 meses (IC95%: 5.9-11.0 meses)] algo inferior al resto de estudios publicados. Estas diferencias son algo superiores tanto en el ensayo pivotal del sunitinib en CCRa publicado por Motzer *et al* [34,39](N=750 pacientes)

en el que la mTHP fue de 11 meses (IC95%:10-12 meses) así como en los estudios realizados en CCRm en población japonesa [52,53] en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo (N=25) en el que la mTHP fue de 12.2 meses (IC95%: 7.8-48.8)]. Así como también en un estudio en población coreana elaborado por Yoo *et al* [54](N=65) en el que la mTHP fue de 11.8 meses (IC95%: 8.1-15.4). Sin embargo, la diferencia es algo inferior si lo comparamos con el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo del ensayo realizado por Gore *et al* [35](N=4371) en el que la mTHP fue de 10.9 meses (IC95%:10.3-11.2 meses) y especialmente con el estudio realizado en un hospital de Grecia por Loukas Kontovinis *et al.* [55] (N=42 pacientes) en la que la mTHP fue de 8.9 meses (IC95%:6.4 – 11.4 meses) que presenta una media de edad similar a la población de nuestro trabajo.

Respecto a la mSG, nuestro trabajo presenta una menor mSG [19.6 meses (IC95%: 8.2-31.0)] en relación a los ensayos publicados, tanto al ensayo pivotal publicado por Motzer *et al* [34,39] [26.4 meses (IC95%:23.0-32.9)] como en el subgrupo de pacientes de CCRm sin tratamiento previo de los estudios realizados en población japonesa[52,53] [33.1 meses (IC95%: 14.6-NA)] y en el estudio realizado por Yoo *et al* [54] en población coreana [22.8 meses (IC95%:13.9 – 31.6)]. Sin embargo, nuestro estudio presenta una mayor mSG comparándolo con el ensayo realizado por Gore *et al* [35] [18.4meses (IC95%:17.4-19.2)] y especialmente al compararlo con el ensayo de Loukas Kontovinis *et al* [55] en el que la mSG fue de 16.2 meses (IC95%:7.9 – 24.6 meses).

A pesar de ello, ninguna de estas diferencias tanto en mTHP como en mSG respecto a los diferentes estudios publicados parece resultar, a priori, significativas. Estas diferencias entre nuestro trabajo y los diversos publicados pueden deberse a diferencias entre las poblaciones de variables que como hemos podido observar en el apartado de resultados, pueden

afectar a la mTHP y/o la mSG. Entre las variables que tuvieron influencia en nuestros pacientes se encuentran la proporción de pacientes con nefrectomía previa, histología de células no claras, metástasis en el SNC y el Índice de Karnofsky entre otras. Así como también, en relación a la mSG, a las líneas de tratamientos sucesivas.

A diferencia de nuestro trabajo, que presentaba un 12.7% de pacientes con histología de células no-claras, el ensayo de Motzer y el realizado en población japonesa incluía a pacientes con histología de células claras únicamente. Entre otras diferencias, encontramos que en estos dos ensayos se requería un Karnofsky mínimo del 70% mientras que en nuestro estudio el IK mínimo fue de 50% y la media fue de 81.5%. Además el 98% de los pacientes del ensayo de Motzer estaban clasificados como de pronóstico bueno-intermedio según los criterios de MSKCC[11,12] mientras que en nuestro estudio fue del 83.3%.

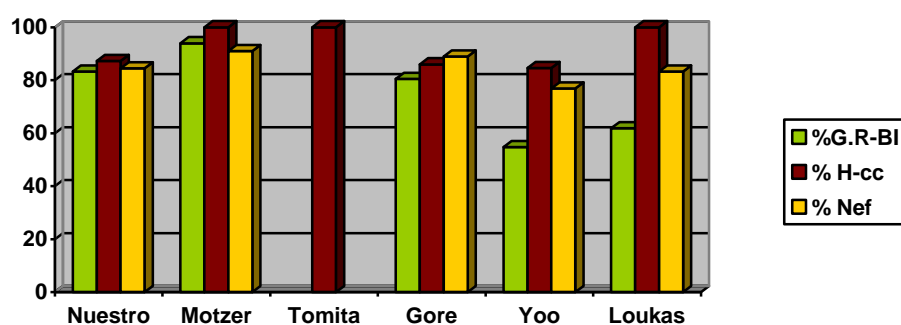
Encontramos más semejanzas en las características de los pacientes de nuestro estudio y los estudios presentados por Gore, Yoo y Loukas Kontovinis [35,54,55] en algunas de las variables previamente comentadas lo que se traduce, como hemos podido observar, en unos resultados de mTHP y mSG más similares. Estas semejanzas se deben a que estos ensayos, al igual que en nuestro trabajo, cuenta con pacientes con Karnofsky inferior al 70% (5.6% vs. 13.6%, 26.2% y 17% respectivamente) y con pacientes con histología de no-células claras (9.9%, 13% y 15% respectivamente) con la excepción del estudio de Loukas Kontovinis, en que todos los pacientes tenían histología de células claras. Además, nuestro estudio presentaba una menor proporción de pacientes de pronóstico bueno-intermedio, según los criterios del MSKCC del ensayo en fase III de Motzer (64.8% vs 80.6%, 52.3% y 61.9% respectivamente). Así como una menor proporción de pacientes con nefrectomía previa (84.5 % vs 89%, 77%, 83%). Así mismo, la media de edad era algo superior en

nuestro estudio respecto al resto de estudios publicados (66 años *vs* 62, 59, 57, 58 y 64 años en el estudio de Motzer, Gore y Tomita, Yoo y Loukas *et al* respectivamente).

En la TABLA 18 podemos observar un resumen de los resultados obtenidos del grupo de pacientes que utilizaron sunitinib en primera línea comparándolo con los realizados en diversos ensayos clínicos

En la figura 2 podemos observar la proporción de pacientes con nefrectomía (%-Nef), histología de células claras (%-H-cc) y de pacientes de pronóstico bueno-intermedio (%G.R-BI) de los diferentes estudios.

Fig.2- Características de pacientes con sunitinib en los diferentes ensayos



Si analizamos los resultados según el grupo de riesgo y lo comparamos con el ensayo realizado por Gore *et al* [35] observamos que el grupo de buen pronóstico de nuestro estudio presenta una mTHP algo inferior [10.4 (IC95%: 8.1-12.8) *vs*. 14.6 meses (IC95%:13.8-15.6)] aunque una mayor mSG [34.4 (IC95%: 22.7-46.1) *vs* 24.7(IC95%: 23.5 – NA)meses]. En cambio, en nuestro trabajo el grupo de pronóstico intermedio presenta tanto una mTHP [6.0 (IC95%: 4.9-7.2) *vs*. 8.5 (IC95%: 8.1-9.2) meses] cómo un mSG inferior [13.0 (IC95%: 9.9-16.2) *vs*. 14.4 meses (IC95%:13.3-15.1)]. Finalmente, el grupo de mal pronóstico presenta una mTHP [3.4 (IC95%: 0.0-7.8) *vs*. 4.1 meses (IC95%:3.1-5.0)] algo inferior pero una mSG [11.1 (IC95%: 0.0-30.9) *vs*. 5.3 meses (IC95%:4.6-

6.4)] bastante superior. La proporción de pacientes de pronóstico bueno, intermedio y malo del ensayo de Gore (36.5%, 44.2% y 8.6% respectivamente) que se clasificaron según los criterios de MSKCC fue algo diferente a la de nuestro estudio (33.3%, 50.0% y 16.7%). Cabe destacar que, en el ensayo de Gore, tanto la mTHP como la mSG por grupos de riesgo se calculó de forma global incluyendo tanto los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con citoquinas como el que no había recibido previamente ningún tratamiento, sin embargo se observó que no había diferencias significativas ni a nivel de mTHP ni de mSG en el global de pacientes con sunitinib independientemente de si habían recibido o no tratamiento previo con citoquinas.

Respecto a los pacientes que fueron tratados con temsirolimus en primera línea (17 pacientes, 19.3% del total), un 11.8 % (2) no progresaron a ella. En nuestro estudio hubo 3 pacientes que abandonaron el tratamiento (10%), algo superior al ensayo pivotal de Hudes *et al*[37]. Todos los pacientes estaban clasificados como de mal pronóstico, según los criterios establecidos por Hudes *et al*[37] en el ensayo pivotal (si al considerar como factor de riesgo la presencia de 2 o más sitios de metástasis se consideran todos los sitios de metástasis y no solo las metástasis en ganglios retroperitoneales, pulmón e hígado como en el ensayo de Mekhail [14] al que hace referencia), nuestro estudio presentó tanto una mTHP [3.0 (IC95%: 1.6-5.4) vs. 5.5 meses (IC95%: 3.9-7.0)] como una mSG inferior [7.0 (IC95%: 2.4-11.6) vs. 10.9 meses (IC95%:8.6-12.7)].

Al estudiar las características de ambos estudios, observamos que nuestro estudio que presentaba una mediana de IK del 60%, que el 52.9% de ellos presentaba nefrectomía y el 76.5% presentaban histología de células claras y otro paciente presentaba histología mixta pero con componente sarcomatoideo. Sin embargo, en el ensayo pivotal el 80% de los pacientes del ensayo presentaban una histología de células claras, el

66% presentaba nefrectomía previa y el 82% presentaban un índice de Karnofsky inferior al 70%, aunque en todos ellos era igual o superior a 60%. La media de edad en nuestro estudio fue de 65.9 años mientras que en el ensayo pivotal de 58 años. Uno de los pacientes progresó a la semana de iniciar el tratamiento con temsirolimus, habiéndole administrado una sola dosis, y falleció a las 3 semanas. Debido el bajo número de pacientes en tratamiento con temsirolimus de nuestro estudio, puede que este paciente tuviera un importante impacto tanto en la mTHP como en la mSG del grupo de pacientes con temsirolimus.

En la [TABLA 19](#) incluida en los anexos podemos observar un resumen de los resultados obtenidos de los pacientes que iniciaron en primera línea temsirolimus comparándolo con el ensayo de temsirolimus publicado.

En nuestro estudio hemos observado diferencias significativas entre sunitinib y temsirolimus tanto a nivel de mTHP (4.9 meses; $p < 0.001$) como a nivel de mSG (12.6 meses; $p < 0.001$). Sin embargo, el efecto de la primera línea se diluye hasta dejar de ser significativo si ajustamos la SG según primera línea por las principales variables descriptivas (sexo y edad) y por aquellas que obtuvieron una influencia estadísticamente significativa de forma individual sobre esta [IK, Hb y nº de metástasis (Nmetas)] observamos que no hay diferencias significativas según la primera línea en la mSG ($p = 0.782$; Exp (b) = 0.889). Lo mismo sucede con la mTHP [con las variables descriptivas de sexo y edad y las variables de IK, Hb, fecha entre inicio del tratamiento diagnóstico inferior a 1 año, nº de metástasis (Nmetas)]. Sin embargo, en el caso de la mTHP ($p = 0.145$; exp (b) = 1.872), a pesar de resultar estadísticamente no significativo no encontramos ningún modelo en el que el efecto del tratamiento desaparezca del todo.

En el efecto del tratamiento en la SG si ajustamos por los principales modelos de clasificación (MSKCC, Heng) y el modelo de Hudes

observamos que no hay diferencias según la primera línea usada y sí que se mantienen las diferencias entre los diferentes grupos de riesgo. En el caso del THP, observamos que hay diferencias significativas según la primera línea en los modelos de MSKC y Hudes pero no así en el modelo de Heng. Sin embargo en el modelo de Heng, a pesar de no haber diferencias estadísticamente significativas ($p=0.062$), el efecto de las diferencias es bastante relevante [$\exp(b)=2.225$; IC95%:0.960-5.155], pero a diferencia del resto, estas son favorables al temsirolimus en el grupo de mal pronóstico (0.4 meses) debido a la menor mTHP en el grupo de mal pronóstico tratados con sunitinib respecto al resto de modelos de clasificación. En los modelos de MSKCC y de Hudes, en los que hay diferencias estadísticamente significativas, observamos que están son a favor del grupo de pacientes tratados con sunitinib con unas diferencias en el grupo de mal pronóstico que oscilan de 0.4 meses en el caso del modelo del MSKCC hasta los 2.7 meses con el modelo del Hudes, que recordemos que es el modelo en que se basa la indicación del temsirolimus para el tratamiento del CCRa. El modelo de Heng es, además, el modelo en que a pesar de que las diferencias entre los diferentes grupos de riesgo no son estadísticamente significativas, al igual que en el resto de los modelos, más se aproxima al nivel de significación ($p=0.059$).

Hay que tener en cuenta al valorar este análisis, que no hay ningún paciente con temsirolimus en el grupo de pronóstico intermedio o bueno, por lo que las diferencias observadas están principalmente basadas en el grupo de mal pronóstico donde sí que hay pacientes que toman tanto sunitinib como temsirolimus.

En el estudio de coste-efectividad, hay que remarcar que el cálculo del coste se hizo en base a las dosis realmente recibidas por los pacientes que concluyeron su tratamiento, por lo que se ven reflejados los descensos de dosis y los periodos libres de tratamiento y que no se valoró la calidad

de vida. También hay que tener en cuenta que la dosis recibida se calculó a partir de los datos obtenidos del registro de tratamientos de quimioterapia de la Unidad de Farmacia Oncológica (programa Oncofarm®), del registro de dispensaciones para pacientes externos (programa Farmatools®) y de las historias clínicas por lo que se trata de un registro indirecto del cumplimiento terapéutico con las limitaciones que ello presenta.

El coste-efectividad incremental del sunitinib respecto al temsirolimus en primera línea calculad sin ajustar por la calidad de vida fue de 11,206.6 € por año de vida ganado comparado con temsirolimus. El coste-efectividad incremental hasta progresión del sunitinib respecto al temsirolimus en primera línea sin ajustar por la calidad de vida fue de 2,401.4 euros por mes libre de progresión. Por lo que se podría considerar que sunitinib es más coste-efectivo que temsirolimus.

Sin embargo, para una valoración más correcta del coste-efectividad, se debería utilizar la efectividad ajustada según el grupo de riesgo (ya que los pacientes de temsirolimus estaban incluidos casi en exclusiva en el grupo de alto riesgo o peor pronóstico en la mayoría de los modelos de clasificación). Teniendo en cuenta eso, observamos que no hay diferencias a nivel de SG según la primera línea, además todos los pacientes que progresaron a temsirolimus en primera línea recibieron sunitinib en segunda línea, es por ello que no se podría valorar el coste-efectividad incremental del sunitinib respecto al temsirolimus en base a la SG. En cuanto al THP, observamos que en base a los criterios de indicación del temsirolimus (que correspondería al grupo de mal pronóstico del modelo de Hudes) la diferencia es de 2.7 meses a favor del sunitinib. En base a esa efectividad, el coste incremental por mes libre de vida sin progresión sería de 3,098.2€.

Se considera un tratamiento coste-efectivo cuando el coste es inferior a 35,000-45,000 euros por año de vida ganado ajustado por calidad de vida

(QALY)[56,57]. En los estudios publicados de coste-efectividad en primera línea, se refleja que sunitinib es coste-efectivo versus los mejores cuidados posible en base a un estudio efectuado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid [56] ya que el coste incremental por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (34.196€/QALY) fue inferior al límite establecido como aceptable (45.000€/QALY). En otro estudio realizado en base a los datos obtenidos de eficacia pivotal del temsirolimus, el coste-efectividad del temsirolimus respecto al interferón- α fue de 94.632£/QALY por lo que resultaría no coste-efectivo.[58]

En segunda línea hay una gran variedad en la elección de fármacos tras progresión en primera línea. Como hemos podido comprobar en la tabla 11 del apartado de resultados tenemos pocos pacientes para cada uno de los fármacos utilizados y unido a una proporción importante de pacientes que no progresaron al tratamiento, dificulta las comparaciones entre fármacos en segunda línea.

En el caso del axitinib (7 pacientes; mTHP=2.8 meses; mSG=10.6 meses) presenta unos resultados bastante inferiores a los publicados en el ensayo AXIS[46] (N=723 pacientes) que comparaba sorafenib vs axitinib dónde la mTHP del axitinib en pacientes que progresaron a sunitinib fue de 4.8 meses. En el caso del everolimus (5 pacientes; mTHP= 3.5 meses; mSG=16.6 meses), los resultados también fueron inferiores en mTHP pero superiores en SG a los presentados en el ensayo en fase 3 realizado por Motzer *et al* [59] (N=416 pacientes; mTHP=4.9 meses; mSG=14.8 meses). Con pazopanib (7 pacientes; mTHP=11.3 meses; mSG=14.0 meses) nuestro estudio presentó una mTHP superior, pero una mSG inferior a los ensayos publicados (mTHP=9.2 meses, mSG=22.9 meses) [60], en el caso del sorafenib (17 pacientes, mTHP=4.2 meses; mSG=23.1 meses) también resultó inferior la mTHP pero superior la mSG en los estudios publicados (mTHP=5.5 meses; mSG=17.8 meses) [60]. En el caso de los pacientes

tratados con temsirolimus (13 pacientes; mTHP=3.0 meses; mSG=7.4 meses) resultados inferiores a los de los estudios publicados (87 pacientes; mTHP=3.9 meses, mSG=11.2 meses) [61]. En el caso de los pacientes que progresaron a temsirolimus, todos ellos fueron tratados con sunitinib (9 pacientes; mTHP=3.1 meses; mSG= 4 meses), con resultados inferiores a los publicados en diferentes estudios (N=127 pacientes), en comparación con un estudio en los que se administró sunitinib en segunda línea a pacientes que progresaron a sorafenib en primera línea, los resultados de nuestro estudio fueron inferiores a los publicados (N=853 pacientes; mTHP=6.01).[62]

A pesar de las diferencias entre los resultados de nuestro estudio y algunos de los estudios publicados, la escasa muestra disponible en cada uno de los fármacos no permite obtener unos datos de efectividad fiables ni hacer comparaciones en base a las características poblacionales (estado general de los pacientes, proporción en los diferentes grupos de riesgo, tratamientos previos...). Respecto al coste-efectividad de los tratamientos en segunda línea de nuestro estudio, y sin poder llegar a hacer comparaciones ya que no hay diferencias estadísticamente significativas entre mTHP ni en mSG y por la existencia de otras limitaciones ya comentadas, observamos que el que presenta un ratio de coste-efectividad mejor sería pazopanib en base a su coste por mes libre de progresión (2,057.5€/mes libre de progresión) y sorafenib en base a su coste por año de vida ganado (5,025.9€/AVG). En las revisiones publicadas no hay un consenso sobre que fármaco estaría más indicado en base a su coste-efectividad [57].

En la [TABLA 21](#) y [22](#) incluida en los anexos podemos observar una comparación de los resultados de los diferentes modelos de clasificación de nuestro trabajo con los publicados.

Al clasificar a los pacientes en nuestro trabajo según los criterios establecidos por Motzer *et al* en el MSKCC en el 2002 [12] en comparación con el estudio publicado, observamos que en nuestro trabajo la diferencia en la mSG y mTHP entre el grupo de buen pronóstico e intermedio (BP-IP) [21.2 y 4.4 meses *vs* 15.8 y 3.2 meses respectivamente] es menor aunque la diferencia entre el grupo de pronóstico intermedio y de mal pronóstico (IP-MP) en mSG [8.9 *vs* 6.9 meses] es mayor. No habiendo sin ninguna diferencia en mTHP (2.6 meses). Si los clasificamos según el modelo de Mekhail en la Cleveland Clinic Foundation (CCF) [14] y lo comparamos con los resultados publicados observamos que en nuestro trabajo la diferencia en la mSG entre el grupo de buen pronóstico e intermedio (BP-IP) [23.2 *vs* 11.6 meses respectivamente] es mayor mientras que la diferencia entre el grupo de pronóstico intermedio y de mal pronóstico (IP-MP) en mSG [7.1 *vs* 6.7 meses] es muy escasa.

Si los clasificamos en base al artículo publicado en 2004 por Motzer *et al.*[13] se puede comprobar que también hay una mayor diferencia entre los grupos BP-IP en mSG [10.2 *vs* 21.2 meses respectivamente] pero siendo esta menor al comparar los grupo IP-MP [6.5 *vs* 4.8 meses respectivamente]. No habiendo datos publicados de mTHP. Respecto al modelo de Escudier [33], las diferencias presentes en nuestro estudio en mSG entre los diferentes grupos son superiores a lo publicado excepto en el de buen pronóstico ya que no se alcanzó la mSG en este grupo[BP-IP(B):NA *vs* 3.9; IP(B)-IP(A):14.9 *vs* 3.2; IP(A)-MP: 12.1 *vs* 5.0].Hay que añadir, pero, que en este modelo el grupo de BP tuvo una mSG inferior al grupo de IP(B), quizás atribuible a una menor media de edad en ese grupo (59.8 *vs* 64.1 años). En el modelo de Choueiri, solo se valoró la mTHP, al compararlo con nuestro estudio observamos que las diferencias entre todos los grupos son inferiores a lo publicado [BP-IP: 7.1 *vs* 2.9; IP-MP: 9.1 *vs* 2.4]. Basándonos en el modelo de Heng [17], observamos que las

diferencias entre los grupos IP-MP son superiores a nuestro estudio [IP-MP: 18.2 vs 7.2], no pudiéndose comparar las diferencias entre los grupos BP-IP ya que en el estudio publicado el grupo de BP no se llegó a alcanzar la mSG. Finalmente no podemos comparar con el modelo de Bamias [19] la diferencia entre grupos porque no se alcanzó la mSG en el grupo de BP, sin embargo en nuestro caso, el grupo de MP presento una mSG inferior que en el estudio publicado [8.4 vs 10.8 meses].

Una de las principales diferencias que puede influir en la mTHP y mSG de nuestro estudio respecto a los modelos del MSKCC, Motzer en 2004 y CCF publicados es que el tratamiento utilizado en esos modelos fue el interferón-alfa y/o quimioterapia convencional mientras que en nuestro estudio y en el resto de estudios publicados estaba basado en la terapia dirigida. También puede influir en el resultado de mSG la falta de algún exitus recogido en nuestro estudio y el hecho de considerar a los pacientes que pasan a tratamiento paliativo como fallecidos, tal y como se ha explicado al principio del apartado de discusión. Con el fin de disminuir la influencia de ese aspecto y del tipo de tratamiento utilizado, comparamos los respectivos modelos de clasificación de nuestro estudio con los publicados en base a las diferencias entre los grupos de riesgo. El motivo de realizarlo de esta manera es que es de esperar, por ejemplo, que los pacientes de los ensayos que recibieron terapia dirigida tengan una mayor mSG que los pacientes de los ensayos que solo recibieron inmunoterapia y/o quimioterapia convencional. Otra diferencia puede ser debida a que no en todos los casos se pudo obtener el nivel de calcio corregido a partir de la albúmina por falta de esta y en algunos se utilizó una aproximación a partir de los niveles de proteína plasmática. Finalmente otra diferencias importantes es que debido a nuestro limitado tamaño muestral hay otras variables en la población que no se han tenido en cuenta en los respectivos modelos de clasificación pero que como hemos visto en el apartado de

resultados sí que influyeron de forma significativa en la mTHP y mSG en nuestro grupo de pacientes y que es más probable que aunque no se tuvieran en cuenta en el modelo de clasificación en cuestión, estuvieran distribuidos en la población de forma más uniforme en los diferentes grupos de riesgo en los artículos publicados.

Al comparar los diferentes modelos de clasificación entre sí en base a la AUC en los pacientes de nuestro estudio observamos que si bien, en base a la SG, el modelo de Escudier presenta una mejor capacidad pronóstica a corto plazo respecto al resto de los modelos, son los modelos de Hudes (AUC= 0.656) y CCF (AUC= 0.674) seguido de cerca por el modelo de Heng (AUC= 0.653) los que poseen mayor capacidad pronóstica a largo plazo. Y es el modelo de Heng (AUC= 0.627) que posee mayor capacidad predictiva, en base a THP, a corto y largo plazo. Hay que comentar que los valores de AUC obtenidos son inferiores a algunos publicados respecto a la SG en los modelos del MSKCC (AUC=0.640 vs 0.661) y Bamias (AUC=0.629 vs 0.672) [19] pero dentro del rango en lo que se refiere a la capacidad predictiva de mTHP del modelo MSKCC (AUC=0.52-0.65)[30]. Además del AUC, otro método similar para comparar los diferentes modelos de clasificación es el índice C, un valor algo superior en el modelo de clasificación de Heng (Índice C= 0.73)[17,63]. Las diferencias entre los diferentes valores publicados y nuestro estudio pueden deberse a los motivos ya explicados previamente como la proporción de pacientes según el tipo de tratamiento utilizado (incluyendo las diferencias en el tipo de terapia dirigida utilizada), así como en la proporción de pacientes con variables con influencia en mTHP y mSG no consideradas en los respectivos modelos de clasificación [17,30]. En la última actualización de la guías ESMO [31] establecen el modelo de clasificación de Heng como la validación y actualización del modelo del MSKCC en la actual era de la terapia dirigida, aunque

consideran que se sigue trabajando para encontrar un modelo de clasificación cada vez mejor.

Al elaborar el modelo propio observamos que las variables incluidas como factores de mal pronóstico son: la ausencia o no de nefrectomía que en los modelos publicados había quedado relegada por otras variables (tiempo des del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento) así como también 2 o más sitios de metástasis (pero considerando únicamente las que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante del modelo de Escudier: pulmonar, hepática, hueso y ganglios retroperitoneales), índice de Karnofsky inferior a 80 y número de plaquetas superior a 400 K/ μ L. El modelo finalmente obtenido que redujimos a 3 grupos de forma visual presenta una diferencia entre BP-IP en mSG y mTHP de 21.3 y 3.9 meses, respectivamente. Entre los grupos IP-MP esta fue de 9.1 y 4.9 meses, respectivamente. Sin embargo, el principal inconveniente de nuestro modelo es que presentaba la gran mayoría de los pacientes clasificados en el grupo intermedio (81.9%). Al compararla con los otros modelos observamos que en lo referente a su capacidad pronóstica (mSG) o predictiva (mTHP) es inferior a la mayoría de los otros modelos publicados como CCF, MSKCC o Heng.

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

- 1- En los pacientes de mal pronóstico observamos que, a diferencia de lo que cabría esperar, hay diferencias significativas a favor de sunitinib en la mTHP. Lo mismo sucede al clasificar los pacientes con el modelo de clasificación del MSKCC pero en el caso del modelo de Heng, estas diferencias, aún sin llegar a ser estadísticamente significativo, serían favorable al temsirolimus en el grupo de mal pronóstico.
- 2- Respecto a la comparación de coste-efectividad en primera línea, el coste incremental por mes de vida libre de progresión en los pacientes de mal pronóstico sería de 3,098.2€.
- 3- No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos utilizados en segunda línea en mSG y mTHP, por lo que no se podría comparar el coste-efectividad de los tratamientos en segunda línea.
- 4- A partir de los resultados del estudio se puede confirmar, en los pacientes tratados de CCRa en el HUCA, la influencia de muchos de los factores pronóstico y predictivo identificados en la literatura.
- 5- Al comparar los diferentes modelos de clasificación se puede considerar que el modelo de Heng es el que mejor clasificaría a los pacientes; no sólo por su capacidad pronóstica, sino además por su capacidad predictiva (a corto y largo plazo) y la homogeneidad en la distribución de los pacientes en los diferentes grupos.
- 6- Respecto al modelo propio realizado, al compararlo en base a la AUC con los otros modelos observamos que su capacidad pronóstica o predictiva es inferior a la mayoría de los modelos

publicados presentando, además, una distribución muy heterogénea de los pacientes.

A raíz de estos resultados concluimos que sería necesario reevaluar si temsirolimus es la mejor opción en pacientes de mal pronóstico según los criterios actuales de selección de dichos pacientes y que el mejor modelo pronóstico de clasificación de pacientes es el modelo de Heng.

8. ANEXOS

Tabla 1

Estadíaaje del carcinoma de células renales (TNM)	
T: Tumor primario TX: no se puede determinar T0: No hay evidencia de tumor primario T1: Tumor de ≤ 7 cm, limitado al riñón T1a: Tumor de ≤ 4 cm, limitado al riñón T1b: Tumor de > 4 cm pero ≤ 7 cm, limitado al riñón T2: Tumor de > 7 cm, limitado al riñón T2a: Tumor de > 7 cm pero ≤ 10 cm, limitado al riñón T2b: Tumor de > 10 cm, limitado al riñón T3: Tumor que se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos, pero no va más allá de la fascia de Gerota T3a: Tumor invade directamente la glándula suprarrenal o la grasa perirrenal o la de los senos renales pero no más allá de la fascia de Gerota T3b: Tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal, o sus ramas segmentales o se extiende a la vena cava debajo del diafragma T3c: Tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava T4: Tumor invade más allá de la fascia de Gerota	
N: Afectación ganglionar Nx: No se puede determinar N0: No evidencia de afectación ganglionar N1: Afectación nodal regional homolateral única N2*: Afectación múltiple de los ganglios regionales contralaterales o bilaterales N3*: Ganglios regionales fijos N4*: Afectación de los ganglios yuxtarregionales	
M: Metástasis a distancia M0: No hay evidencia de metástasis a distancia M1: Metástasis a distancia	

Tabla 2

Estadío Anatómico/grupos pronósticos [4,31]	
Estadío I	T1N0M0
Estadío II	T2N0M0
Estadío III:	T1-3N1M0 T3N0M0
Estadío IV	T4 Cualquier N M0 Cualquier T N1-2 M0 Cualquier T Cualquier N M1

Tabla 3

Resumen de los ensayos en fase III en CCR					
Brazo Experimental	Brazo control	Clasificación tratamiento	ORR (%)	THP (meses)	OS(meses)
sunitinib [34]	INF	1ª Línea	31 vs 6 (p<0.001)	11,0 vs 5,1 (p<0.001)	26,4 vs 21,8 (NS)
bevacizumab + INF [36]	INF	1ª Línea	26 vs 13 (p<0.001)	8,5 vs 5,2 (p<0.001)	18,3 vs 17,4 (NS)
temsirolimus[37]	INF	1ª Línea	8,6 vs 4,8 (p<0.001)	5,5 vs 3,1 (p<0.001)	10,9 vs 7,3 (p=0.008)
pazopanib [6]	INF	1ª Línea	30 vs 3 (p<0.001)	9,2 vs 4,2 (p<0.001)	21,1 vs 18,7 (p=0.02)
axitinib [46]	SORA	2ª Línea	-	6.7 vs 4,7 (p<0.001)	-
sorafenib[33]	INF	2ª Línea	10 vs 2 (p<0.001)	5,5 vs 2,8 (p<0.001)	17,8 vs 15,2 (NS)
Everolimus [43]	INF	2ª Línea	5 vs 0 (p<0.001)	4,9 vs 1,9 (p<0.001)	14,8 vs 14,4 (p<0.001)
ORR: Tasa de respuesta global; THP: Tiempo hasta progresión; OS: supervivencia global A: temsirolimus vs INF solo					

Tabla 4

TABLA 4 Resumen de los diferentes modelos de clasificación en función de los factores de mal pronóstico						
MSKCC	CCF	Motzer 2004	Escudier 2007	Choueiri	Heng	Bamias
IK <80% LDH >1,5 LSN Hb < LIN CC >10 mg/dL THT <1 año	IK <80% LDH >1,5 LSN Hb < LIN CC >10 mg/dL THT <1 año ≥ 2 sitios de Mtx (pulmonar, hepático o retroperitoneal)	IK <80% Hb < LIN CC >10 mg/dL	TNefMx <2 años FA > LSN C >10 mg/dL ó <8.5 mg/dL LDH >1,5 LSN ≥2 sitios de Mtx (pulmonar, hepático, hueso o retroperitoneal)	THT <2 año PLAQ >300K/mcL NEUT >4,5 k/mcL CC >10 mg/dL ó <8.5 mg/dL	IK <80% Hb < LIN CC >10 mg/dL THT <1 año PLAQ > LSN NEUT > LSN	THT ≤1 año IK <80% ≥2 sitios de Mtx (pulmonar, hepático, hueso, SNC, lecho renal o retroperitoneal)
IK: índice Karnofsky; LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: Hemoglobina; LSN: Límite superior normal; LIN: Límite inferior normal; CC: calcio corregido; THT: Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de terapia; TNefMx: tiempo desde nefrectomía a metástasis; FA: niveles de Fosfatasa alcalina; PLAQ: niveles de plaquetas; NEUT: niveles de neutrófilos; Mtx: metástasis						

Tabla 25

Ensayos de sunitinib									
Estudio	Régim.	N	Eficacia (meses.IC95%)	% G. Riesgo	Ed	IK. min	% H-cc	Mx SNC	%Nef
Nuestro estudio	Sunit.	88	mTHP: 8.4 (5.9-11.0) mSG: 19.6 (8.2-31.0) mTHP-BP: 10.4 mTHP-IP: 6.0 mTHP-MP: 3.4 mSG-BP: 34.4 mSG-IP: 13.2 mSG-MP: 11.1	BP- 25.4 IP- 38.0 MP- 12.7 SD-23.9	66	No	87	Si	85
Motzer [34,39]	S vs INF	750	mTHP: 11.0 vs 5 (10.0-12.0) (4.0-6.0) mSG: 26.4 vs 21.8 (23.0-32.9) (17.9-26.9)	BP-38.1 IP-55.7 MP-6.1	62	70%	100	No	91
Gore* [35]	Sunit	1370	mTHP: 11.1 (9.9-12.4) mSG: 18.1 (17.1-19.7) mTHP-BP: 14.6 mTHP-IP: 8.5 mTHP-MP: 4.1 mSG-BP: 24.7 mSG-IP: 14.4 mSG-MP: 5.3	BP-36.3 IP-44.2 MP-8.6 SD:10.8	59	No	86	Si	89
Tomita* [52,53]	Sunit	25	mTHP: 12.2 (7.8-48.8) mSG: 33.1 (14.8-NA)	SD	57	70%	100	NO	SD
Yoo [54]	Sunit	65	mTHP: 11.8 (8.1-15.4) mSG: 22.8 (13.9-31.6)	BP-36.3 IP-44.2 MP-8.6 SD:10.8	58	10%	85	Si	77
Loukas [55]	Sunit	39	mTHP: 8.9 (8.1-15.4) mSG: 16.2 (13.9-31.6)	BP-7.1 IP-54.8 MP-38.1	64	30%	100	Si	83
*: sólo pacientes sin tratamiento previo; S: sunitinib; INF: interferón- α ; N: nº de pacientes; IC: intervalo de confianza; % G.Riesgo: grupo de riesgo; Ed: edad media; IK: índice de Karnofsky; % H-cc: % pacientes con histología de células claras; Mx.SNC: metástasis en SNC; Nef: nefrectomía previa; mTHP: mediana de Tiempo Hasta Progresión; mSG: mediana Supervivencia Global; BP: grupo de buen pronóstico; IP: grupo de pronóstico intermedio; MP: grupo de mal pronóstico; cc: células claras; SD: sin datos; NA: no alcanzado									

Tabla 26

Ensayos de temsirolimus								
Estudio	Régimen	N	Eficacia (meses.IC95%)	Edad	IK. min	Hist.	Mx SNC	% Nef
Nuestro estudio	temsirolimus	17	mTHP: 3.5 (1.6-5.4) mSG: 7.0 (2.4-11.6)	65.9	No	cc-76.5%	Si	52.9
Hudes	T vs INF	209	mTHP: 5.5 vs 3.1 (3.9-7.0) (2.2-3.8) mSG: 10.9 vs 7.3 (8.6-12.7) (6.1-8.8)	58	60%	cc-81%	Si	66
*: Solo pacientes sin tratamiento previo; T: temsirolimus; INF: interferón- α ; N: n° de pacientes; IC: intervalo de confianza; IK: índice de Karnofsky; Hist: histología; Mx.SNC: metástasis en SNC; Nef: nefrectomía previa; mTHP: mediana de Tiempo Hasta Progresión; mSG: mediana de Supervivencia Global; cc: células claras.								

Tabla 27

Ensayos de los modelos de Factores Pronóstico (mSG)							
Ensayo	GP	Prop. Pacientes		mSG (meses.IC95)		Dif. Grupos (meses)	
		Pub.	N. Est.	Publicado	Nuestro Estudio	Publicado	Nuestro Estudio
MSKCC	BP	18%	26%	29.6 (20.9-37.8)	34.4 (22.7-46.1)	BP-IP: 15.8 IP-MP: 8.9 P<0.0001	BP-IP: 21.2 IP-MP: 6.9 p=0.000
	IP	62%	42%	13.8 (12.4-15.9)	13.2 (12.4-14.1)		
	MP	20%	32%	4.9 (4.3-6.3)	6.3 (1.7-11.0)		
CCF	BP	37%	44%	26.0	36.4 (27.7-41.1)	BP-IP:11.6 IP-MP: 7.1 p<0.001	BP-IP: 23.2 IP-MP: 6.7 p=0.000
	IP	35%	20%	14.4	13.2 (10.9-15.5)		
	MP	28%	36%	7.3	6.5 (3.8-9.1)		
Motzer 2004	BP	42%	36%	22.1 (17.7-26.3)	34.4 (26.9-41.9)	BP-IP: 10.2 IP-MP: 6.5 p<0.0001	BP-IP: 21.2 IP-MP:4.8 p=0.000
	IP	35%	25%	11.9 (8.3-16.2)	13.2 (10.6-15.8)		
	MP	23%	39%	5.4 (4.8-6.5)	8.4 (3.9-12.9)		
Escudier	BP	37%	7%	15.6 (12.9-21.3)	NA	BP-IP(B):3.9 IP(B)-IP(A):3.2 IP(A)-MP:5.0	BP-IP(B):NA IP(B)-IP(A):14.9 IP(A)-MP:12.1
	IP-B	46%	41%	11.7 (8.6-14.7)	33.3 (26.9-39.7)		
	IP-A	14%	28%	8.5 (4.6-12.1)	18.4 (7.8-29.0)		
	MP	3%	25%	3.5 (1.8-7.1)	6.3 (2.6-10.0)		
Choueiri	BP	53%	31%	NA	34.4 (3.7-65.0)	NA	BP-IP: 15.0 IP-MP:11.0 p=0.002
	IP	23%	37%	NA	19.4 (9.4-29.4)		
	MP	25%	31%	NA	8.4 (4.8-11.9)		
Heng	BP	23%	27%	NA	34.4 (22.7-46.1)	BP-IP: NA IP-MP: 18.2 p<0.0001	BP-IP: 20.9 IP-MP:7.2 p=0.000
	IP	51%	36%	27	13.5 (1.4-25.5)		
	MP	26%	37%	8.8	6.3 (0.9-11.8)		
Bamias	BP	65%	55%	NA	30.6 (25.2-36.0)	p<0.001	BP-MP: 22.2 P=0.000
	MP	43%	45%	10.8 (8.3-13.3)	8.4 (4.8-11.9)		
BP: grupo de buen pronóstico; IP: grupo de pronóstico intermedio; MP: grupo de mal pronóstico; BP-IP: diferencia de mSG entre grupo de pronóstico intermedio y grupo de pronóstico bueno; IP-MP: diferencia de mSG entre grupo de pronóstico intermedio y grupo de mal pronóstico; mSG: mediana de supervivencia global.							

Tabla 28

Ensayos de los modelos de Factores Predictivos (mTHP)							
Ensayo	GP	Prop. Pacientes		mTHP (meses.IC95)		Dif. Grupos (meses)	
		Pub.	N. Est.	Publicado	Nuestro Estudio	Publicado	Nuestro Estudio
MSKCC	BP	18%	26%	8.3 (6.0-12.0)	10.4 (8.1-12.8)	BP-IP:3.2 IP-MP:2.6 P<0.0001	BP-IP: 4.4 IP-MP: 2.6 p=0.003
	IP	62%	42%	5.1 (4.3-6.2)	6.0 (5.2-6.9)		
	MP	20%	32%	2.5 (1.5-2.8)	3.4 (1.2-5.6)		
CCF	BP	37%	44%	NA	12.5 (8.9-16.1)	NA	BP-IP: 6.9 IP-MP: 1.8 p=0.009
	IP	35%	20%	NA	5.6 (4.2-7.1)		
	MP	28%	36%	NA	3.8 (1.8-5.7)		
Motzer 2004	BP	42%	36%	NA	10.4 (5.4-15.5)	NA	BP-IP: 4.5 IP-MP: 2.4 p=0.002
	IP	35%	25%	NA	5.9 (5.5-6.3)		
	MP	23%	39%	NA	3.5 (1.3-5.7)		
Escudier	BP	37%	7%	NA	9.2 (0.0-23.5)	NA	BP-IP(B):-1 IP(B)-IP(A):3.8 IP(A)-MP:2.9
	IP-B	46%	41%	NA	10.1 (7.2-13.0)		
	IP-A	14%	28%	NA	6.3 (2.7-10.0)		
	MP	3%	25%	NA	3.4 (1.7-5.1)		
Choueiri	BP	53%	31%	20.1 (19.0-22.3)	9.2 (4.3-14.1)	BP-IP: 7.1 IP-MP: 9.1 p=NA	BP-IP: 2.9 IP-MP: 2.4 p=0.083
	IP	23%	37%	13 (8.6-17.6)	6.3 (5.4-7.3)		
	MP	25%	31%	3.9 (1.8-7.2)	3.9 (1.3-6.6)		
Heng	BP	23%	27%	NA	10.4 (8.1-12.8)	NA	BP-IP: 3.9 IP-MP: 3.7 p=0.001
	IP	51%	36%	NA	6.5 (5.5-7.4)		
	MP	26%	37%	NA	2.8 (1.0-4.6)		
Bamias	BP	65%	55%	NA	9.1 (5.8-12.4)	NA	BP-MP: 5.4 p=0.000
	MP	43%	45%	NA	3.7 (2.7-4.7)	NA	
BP: grupo de buen pronóstico; IP: grupo de pronóstico intermedio; MP: grupo de mal pronóstico; BP-IP: diferencia de mSG entre grupo de pronóstico intermedio y grupo de pronóstico bueno; IP-MP: diferencia de mSG entre grupo de pronóstico intermedio y grupo de mal pronóstico; mSG: mediana de supervivencia global.							

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders P, Patard J, et al. Guía del carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp*. 2009;33(3):270–9.
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. [cited 2012 Apr 22]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Sánchez Folgueras MV, Palacio Vázquez IP. Registro hospitalario de tumores del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Año 2009. [cited 2012 Apr 22]. Available from: [http://www.hca.es/huca/we\\$b/contenidos/servicios/rt/rt2009/rt2009.pdf](http://www.hca.es/huca/we$b/contenidos/servicios/rt/rt2009/rt2009.pdf)
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2017. Kidney Cancer Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
5. Aguiló M, Alba F, Barrio J, Benito S, Bonafant X, Bravo P, et al. Renal cell cancer. *Pharm Lett*. 2007;9(10):8592.
6. Cohen HT, Mcgovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2477–90.
7. Ather MH, Masood N, Siddiqui T. Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Urol J*. 2010;7(1):1–9.
8. Chow W, Gridley G, Fraumeni J, Järholm B. Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in men. *N Eng J Med*. 2000;343:1305–11.
9. Sachin S. Pharmacotherapy self-assessment program 6th edition. American College of clinical pharmacy; 2010. Available from: http://www.accp.com/bookstore/p6_se.aspx
10. Lee WK, Byun S-S, Kim HH, Rha KH, Hwang T-K, Sung GT, et al. Characteristics and prognosis of chromophobe non-metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study. *Int J Urol*. 2010 Nov;17(11):898–904.
11. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530–40.
12. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289–96.
13. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):454–63.

14. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832–41.
15. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczyluk C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy : new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol*. 2007;178(5):1901–5.
16. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*. 2007;110(3):543–50.
17. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–9.
18. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011;22(2):295–300.
19. Bamias A, Karadimou A, Lampaki S, Lainakis G, Malettou L, Timotheadou E, et al. Prognostic stratification of patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib: comparison with the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model. *BMC Cancer*. 2010;2(10:45).
20. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack J, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res*. 2011;17(16):5443–50.
21. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2010;102(5):867–72.
22. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):763–73.
23. Komai Y, Fuji Y, Limura Y, Tatokoro M, Saito K, Otsuka Y, et al. Young age as favorable prognostic factor for cancer-specific survival in localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011;77(4):842–7.
24. Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Fenner M, Ganser A, et al. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an

- important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48:1023–30.
25. Tonini G, Fratto ME, Imperatori M, Pantano F, Vicenzi B, Santini D. Predictive factors of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: new evidence. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;6:921–30.
 26. Negrier S, Gomez F, Douillard J, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, et al. Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *World J Urol*. 2005;23:161–5.
 27. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, Vaishampayan U, Tan M. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer*. 2011;117(12):2637–42.
 28. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard J, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol*. 2002;13:1460–8.
 29. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Gondo T, Hatano T. Follow up of neutrophil-to-lymphocyte ratio and recurrence of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2012;187(2):411–7.
 30. Karakiewicz P, Sun M, Bellmunt J, Sneller V, Escudier B, Karakiewicz PI. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of a nomogram to the Motzer Criteria. *Eur Urol*. 2011;60:48–56.
 31. Escudier B, Porta C, Schmidinger, Rioux-Leclerc N, Bex A, Khoo V et al. Clinical practice guidelines renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):58–68.
 32. Biswas S, Kelly J, Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *Oncologist*. 2009;14(1):52–9.
 33. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 ;27(8):1280–9.
 34. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixie O, et al. sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115–24.

35. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):757–63.
36. Sun M, Lughezzani G, Perrotte P, Karakiewicz PI. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2010;7(6):327–38.
37. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271–81.
38. Hutson TE. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *Oncologist.* 2011;16(suppl 2):14–22.
39. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584–90.
40. Molina AM, Feldman DR, Ginsberg MS, Kroog G, Tickoo SK, Jia X, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2013;30(1):335–40.
41. Tan TH, Pranavan G, Haxhimolla HZ, Yip D. New systemic treatment options for metastatic renal-cell carcinoma in the era of targeted therapies. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2010;6(1):5–18.
42. Herrmann E, Bierter S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28:303–9.
43. Di Lorenzo G, Buonerba C, Biglietto M, Scognamiglio F, Chiurazzi B, Riccardi F, et al. The therapy of kidney cancer with biomolecular drugs. *Cancer Treat Rev.* 2010;36 Suppl 3(suppl 3):S16–20.
44. Powles T, Chowdhury S, Jones R, Mantle M, Nathan P, Bex A, et al. sunitinib and other targeted therapies for renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2011;104(5):741–5.
45. Kapoor A, Figlin RA. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 2009;115:3618–30.
46. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931–9.
47. Jeldres C, Sun M, Perrotte P, Karakiewicz PI. pazopanib trial data cannot support first-line use. *Nat Rev Urol.* 2010;7(6):307–8.
48. Bregni M, Herr W BD. Allogenic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(6):901–11.

49. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curves. *Biometrics*. 2005;61(1):92–105.
50. Staehler M, Haseke N, Roosen A, Stadler T, Bader M, Siebels M, et al. sorafenib after combination therapy with gemcitabine plus doxorubicine in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *Eur J Med Res*. 2010;14:287–91.
51. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer*. 1981;48(6):1487–91.
52. Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, et al. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(3):194–202.
53. Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, et al. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(12):1166–72.
54. Yoo C, Kim JE, Lee J-L, Ahn J-H, Lee DH, Lee J-S, et al. The efficacy and safety of sunitinib in korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(10):980–5.
55. Kontovinis LF, Papazisis KT, Touplikioti P, Andreadis C, Mouratidou D, Kortsaris AH. sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. *BMC Cancer*. 2009;9:82.
56. Paz-Ares L, Del Muro J, Grande E, Diaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: a prespective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(4):429–38.
57. Norum J, Nieder C, Kondo M. sunitinib, sorafenib, temsirolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluation. *J Chemother*. 2010;22(2):75–82.
58. Hoyle M, Geen C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Heal*. 2010;13(1):61–8.
59. Results F. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116:4256–65.
60. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011;108(10):1556–63.

61. Mackenzie MJ, Rini BI, Elson P, Schwandt A, Wood L, Trinkhaus M, et al. temsirolimus in VEGF-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2011;145–8.
62. Stenner F, Chastonay R, Liewen H, Haile SR, Cathomas R, Rothermundt C, et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*. 2012;82:333–40.
63. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Pantuck AJ, et al. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *Eur Urol*. 2011;60:644–61.